

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел Екофарм 75 mg филмирани таблетки
Clopidogrel Ecopfarm 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат)/ *clopidogrel (as hydrogen sulfate)*.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 191,375 mg лактоза монохидрат и 4 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гладки от едната страна и с вдлъбнато релефно обозначение "LII" на другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Възрастни пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

При пациенти с преходна исхемична атака (Transient Ischemic Attack, TIA) с умерен до висок риск или лек исхемичен инсулт (Ischemic Stroke, IS)

Клопидогрел в комбинация с АСК е показан при:

- Възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск (ABCD2¹ скор ≥ 4) или с лек IS (NIHSS² ≤ 3) в рамките на 24 часа от събитието.

¹ ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis) – възраст, кръвно налягане, клинични характеристики, продължителност и диагноза захарен диабет

² NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Скала за инсулт на Националните институти по здравеопазване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190040
Разрешение №	64817
BG/MA/MP -	07-03-2024
Одобрение №	/



Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене
При възрастни пациенти с предсърдно мъждене, които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти, които не са подходящи за лечение с антагонист на витамин К (VKA) и които имат нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и лица в старческа възраст

Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg.

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg или 600 mg. При пациенти на възраст <75 години може да се обмисли натоварваща доза 600 mg, когато се предвижда перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 4.4). Лечението с клопидогрел трябва да бъде продължено със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).

- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти с ТИА с умерен до висок риск или лек IS:

- При възрастни пациенти с ТИА с умерен до висок риск (ABCD2 скор ≥ 4) или с лек IS (NIHSS ≤ 3) трябва да се приложи натоварваща доза клопидогрел 300 mg, последвана от 75 mg веднъж дневно и АСК (75 mg -100 mg веднъж дневно). Лечението с клопидогрел и АСК трябва да започне в рамките на 24 часа след събитието и да продължи 21 дни, последвано от антитромбоцитна монотерапия.

При пациенти с предсърдно мъждене, клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg АСК (75-100 mg дневно) трябва да се започне и да продължи в комбинация с клопидогрел (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след редовно определеното време: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и после да приемат следващата доза в редовно определеното време.

- При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в редовно определеното време и не трябва да удвояват дозата.

Педиатрична популация

Клопидогрел не трябва да се използва при деца поради съображения относно ефективността (вж. точка 5.1).



Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 2 или точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

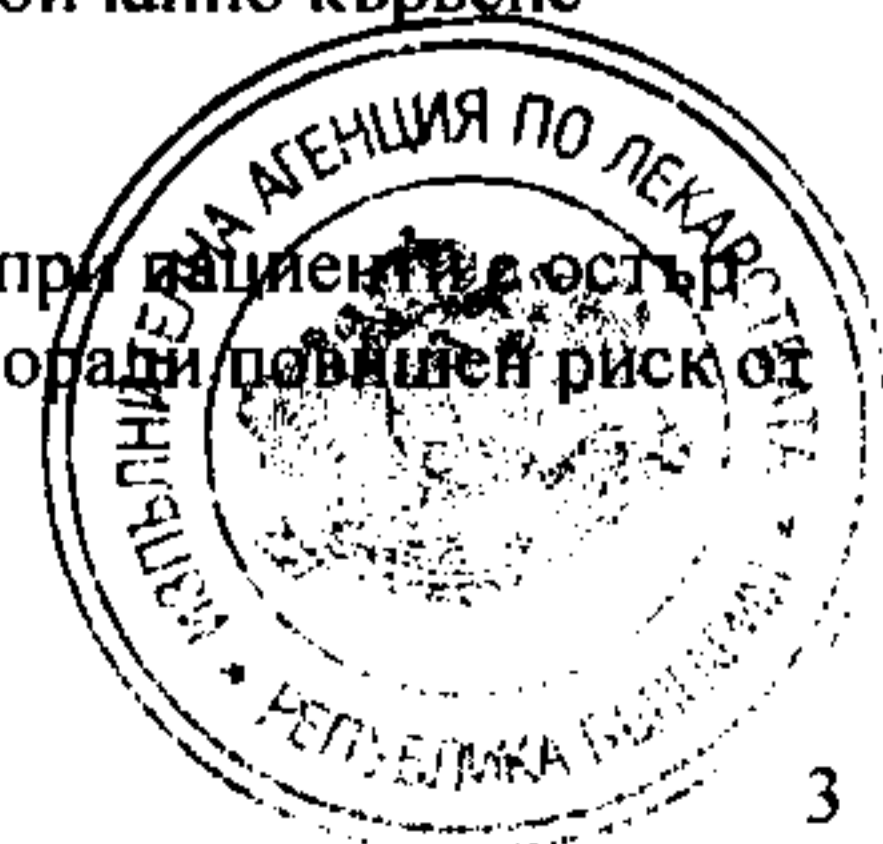
Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително COX-2 инхибитори, или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), или силни индуктори на CYP2C19 или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Поради повишения риск от кръвоизлив, тройната антиагрегантна терапия (клопидогрел + АСК + дипиридабол) за вторична профилактика на инсулт не се препоръчва при пациенти с остър некардиоемболичен исхемичен инсулт или преходна исхемична атака (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Употребата на натоварваща доза клопидогрел 600 mg не се препоръчва при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента и възраст ≥ 75 години поради повишен риск от кървене при тази популация.



Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (аРТТ) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

Скорошен исхемичен инсулт

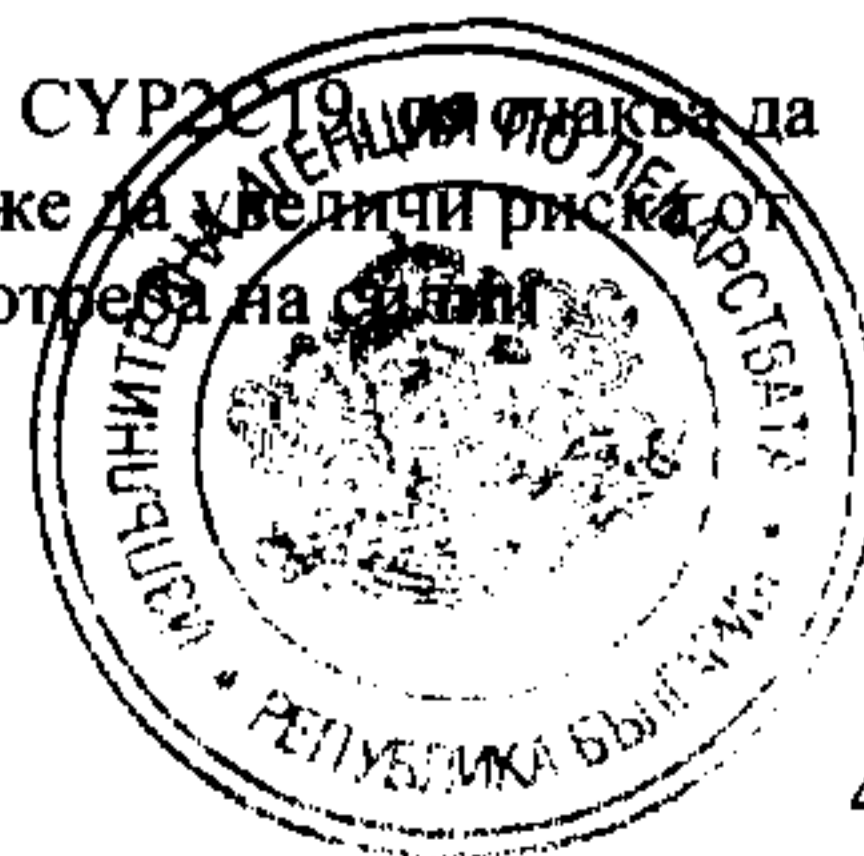
- Започване на терапията
 - При пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск, двойната антиромбоцитна терапия (клопидогрел и АСК) трябва да започне не по-късно от 24 часа след началото на събитието.
 - Липсват данни относно съотношението полза-риск при краткосрочна двойна антиромбоцитна терапия при пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск с анамнеза за (нетравматичен) вътречерепен кръвоизлив.
 - При пациенти с IS, който не е лек, монотерапията с клопидогрел трябва да започне само след първите 7 дни от събитието.
- Пациенти с IS, който не е лек (*NIHSS >4*)
Предвид липсата на данни, не се препоръчва използването на двойна антиромбоцитна терапия (вж. точка 4.1)
- Скорошен лек IS или TIA с умерен до висок риск при пациенти, за които е показана или планирана интервенция
Липсват данни в подкрепа на използването на двойна антиромбоцитна терапия при пациенти, за които е показано лечение с каротидна ендартеректомия или интраваскуларна тромбектомия, или при пациенти, планирани за тромболиза или антикоагулантна терапия. В тези ситуации не се препоръчва двойна антиромбоцитна терапия.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациентите, които са слаби CYP2C19 метаболитори, клопидогрел в препоръчителните дози образува по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък ефект върху тромбоцитната функция. Съществуват тестове за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично до своя активен метаболит от CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP 2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP2C19, се очаква да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел и може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.5).



Субстрати на CYP2C8

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридини (като клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно при такива пациенти клопидогрел трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Опитът е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. По тази причина клопидогрел трябва да се прилага с повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Клопидогрел Екофарм съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно разстройство и диария.

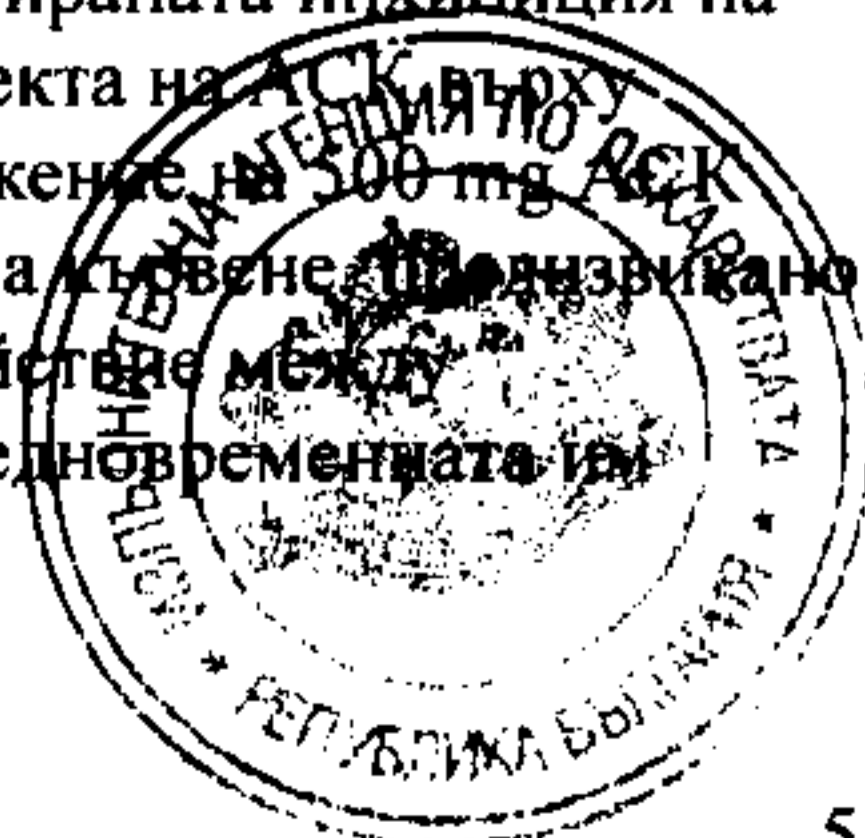
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: съществува повишен риск от кървене поради потенциалния адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната



употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. точка 4.8).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително COX-2 инхибитори, и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, едновременното приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение:

Индуктори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично от CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на този ензим, да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел.

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което в частност може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19 включват например омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на протонната помпа (PPI):

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с клопидогрел или с интервал от 12 часа между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) понижаване на инхибирането на



тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да показва подобно взаимодействие с клопидогрел.

Съобщавани са противоречиви данни от клиничните заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития и от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно омепразол или езомепразол (вж. точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или лансопразол. Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижение на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде прилаган с пантопразол.

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност като H2 блокери или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер: пациенти с HIV, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер, са изложени на висок риск от съдови събития.

При инфектирани с HIV пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), подсилена с ритонавир или кобицистат, е наблюдавана значително намалена тромбоцитна инхибиция. Въпреки че клиничната значимост на тези находки е неясна, има спонтанни съобщения за инфектирани с HIV пациенти, лекувани с усилен АРТ, които са имали повторно оклузивни събития след възстановяване на проходимостта или са претърпели тромботични събития, докато са били на схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитната инхибиция може да се намалят при съпътстваща употреба на ритонавир. Поради това съпътстваща употреба на клопидогрел с усилен АРТ не се препоръчва.

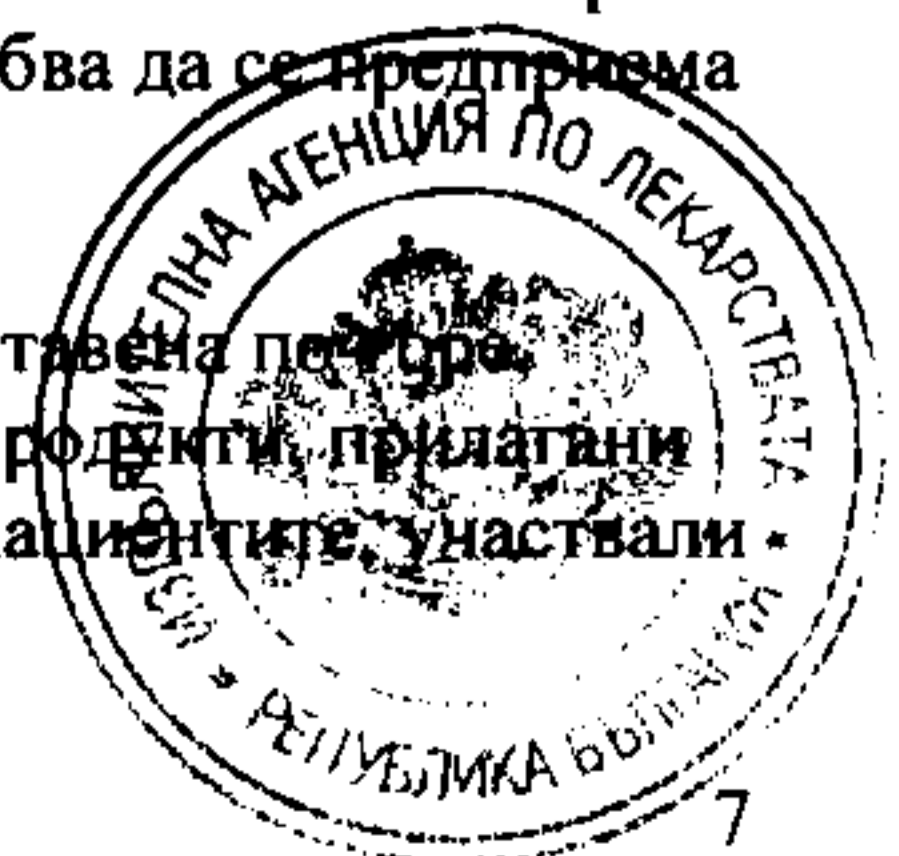
Други лекарствени продукти: за проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, безопасно могат да се прилагат едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: показано е, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания показват, че повишаването на експозицията на репаглинид се дължи на инхибиране на CYP2C8 от глюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, които се елиминират предимно чрез CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел), трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия, представена по-горе, проучвания за взаимодействия с клопидогрел и някои други лекарствени продукти, прилагани често при пациенти с атеротромботични заболявания, не са провеждани. Пациентите, участвали



в клиничните изпитвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижавачи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GP IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

Както и при други перорални P2Y₁₂ инхибитори, едновременното приложение на опиоидни агонисти има потенциал да забави и намали абсорбцията на клопидогрел вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничното значение не е известно. Трябва да се обмисли употребата на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи едновременно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.

Розувастатин: установено е, че клопидогрел повишава експозицията на розувастатин при пациентите 2 пъти (AUC) и 1,3 пъти (C_{max}) след прилагане на доза 300 mg клопидогрел и 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C_{max} след многократно прилагане на доза 75 mg клопидогрел.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Поради липса на клинични данни относно експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е като предпазна мярка да не се използва клопидогрел по време на бременност.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се екскретира в млякото. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Клопидогрел Екофарм.

Фертилитет

Проучвания при животни не са показали, че клопидогрел повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 44 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 12 000 пациенти, лекувани за 1 година или повече. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A са обсъдени по-долу. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечение.

В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е сходна при клопидогрел и АСК.



В CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел плюс АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение на 5 дни след коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% за плацебо плюс АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел плюс АСК спрямо групата на плацебо плюс АСК. Честотата на масивно кървене при групите е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

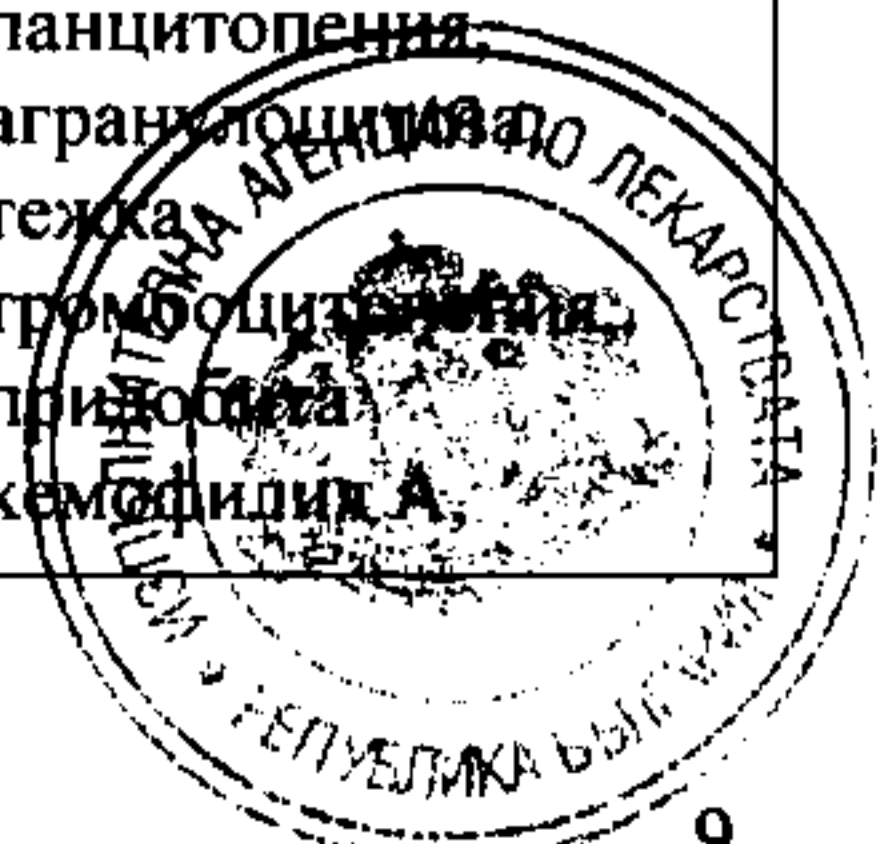
В ACTIVE-A честотата на масивно кървене е по-висока в групата на клопидогрел + АСК, отколкото в групата на плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Масивното кървене е било главно от екстракраниален произход в двете групи (5,3% в групата на клопидогрел + АСК, 3,5% в групата на плацебо + АСК), главно от гастро-интестиналния тракт (3,5% спрямо 1,8%). Наблюдавано е прекомерно интракраниално кървене в групата на клопидогрел + АСК спрямо групата на плацебо + АСК (1,4% спрямо 0,8%, съответно). Не е наблюдавана статистически значима разлика в честотата на фатално кървене (1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата на плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (съответно 0,8% и 0,6%) между двете групи.

В TARDIS при пациентите със скорошен исхемичен инсулт, получаващи интензивна антиагрегантна терапия с три лекарствени продукта (АСК + клопидогрел + дипиридамол), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова киселина и дипиридамол (коригирано общо OR 2,54; 95% CI 2,05-3,16; p<0,0001).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

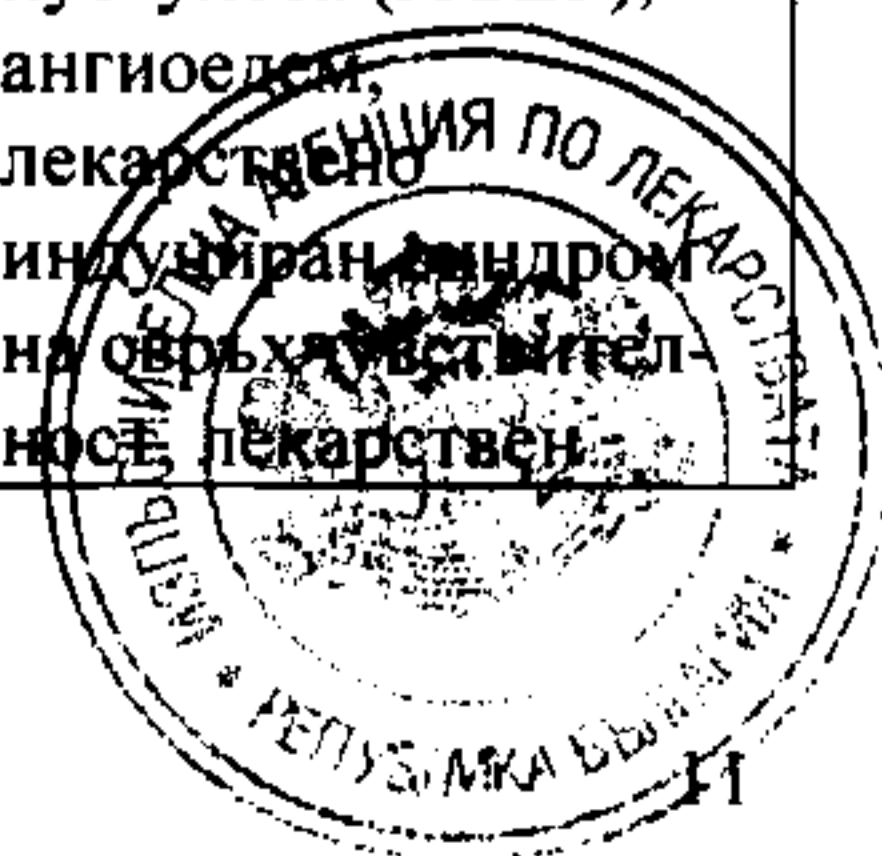
Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А.



				гранулоцитопения, анемия
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактоидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*; инсулин аутоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (по- чест при японската популация)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случаи с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия



Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптоза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедем, лекарствен индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен



				обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, Lichen planus
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

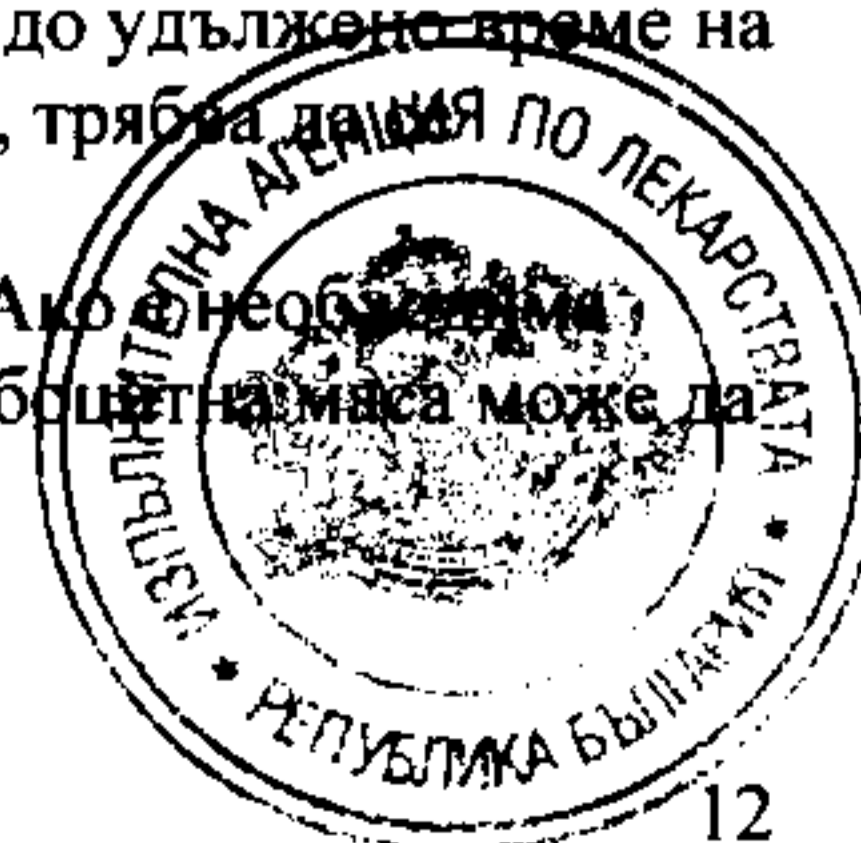
Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия.

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходимо, незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC04

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 7 двойно-слепи проучвания, включили над 100 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК и проучванията CURE, CLARITY COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Пресен миокарден инфаркт (MI), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациенти с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (<35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана крайна точка, включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При проведените анализи на лечение са наблюдавани 939 инцидента в групата с клопидогрел и 1 020 в групата с АСК (редукция на относителния риск (RRR) 8,7% [95% СЕ 0,2 до 16,4]; p=0,045), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години.



допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI:0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значителна разлика между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p=0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) ($RRR = 23,7\%$; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт ($RRR = 7,3\%$; CI: -5,7 до 18,7) [$p=0,258$]. При пациентите, включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК ($RRR = -4\%$; CI: -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефикасността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редуцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

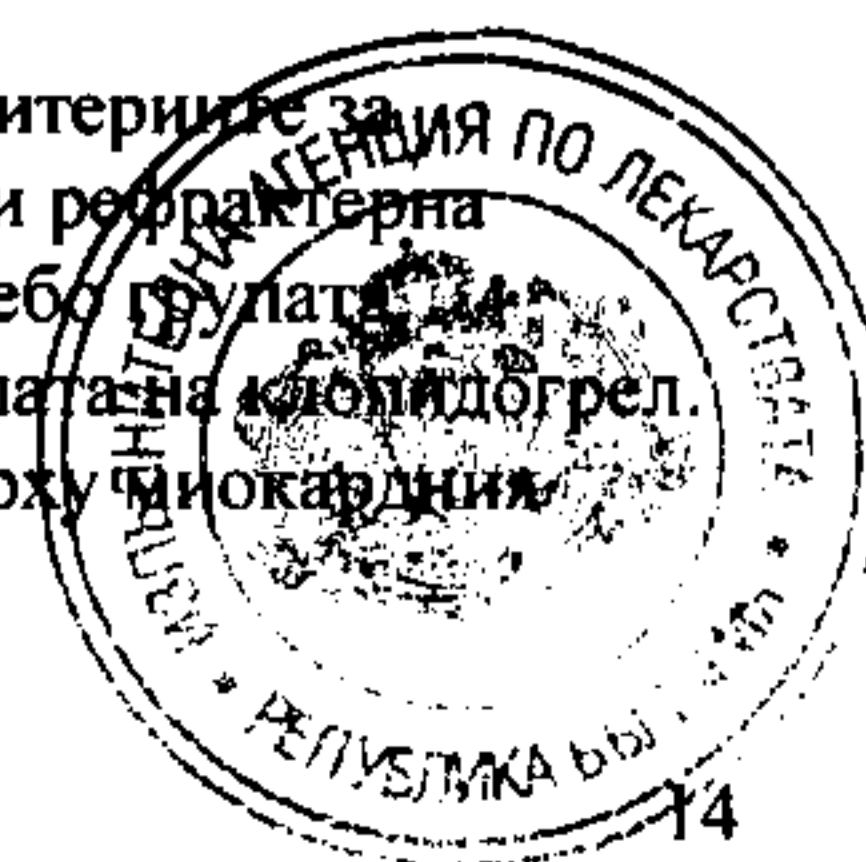
Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75/325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния, отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт], са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрел и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрел (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия ($RRR = 43,3\%$; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори ($RRR = 18,2\%$; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в групата на клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, $p=0,0005$) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния



инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

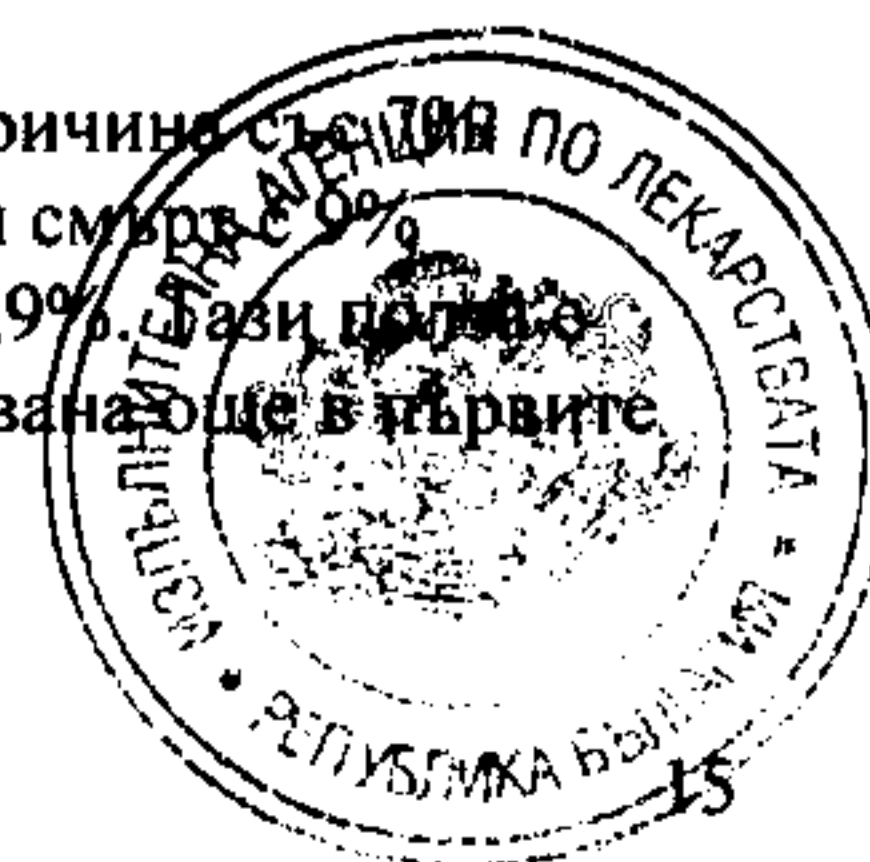
Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остър MI с елевация на ST-сегмента, безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно-слепи изпитвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на MI с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е комбинирана поява на запушена артерия, свързана с инфаркта на ангиограмата при изписване, или смърт или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти \geq 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини. Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Проучването с 2 x 2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за MI с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти \geq 60 години (26% \geq 70 години) и 54,5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина с 6% ($p=0,029$), и относителния риск за комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 0,9% ($p=0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.



Деескалация на P2Y12 рецепторни инхибитори при остър коронарен синдром (ACS)

Преминаването от по-мощен P2Y12 рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при ACS е оценено в две рандомизирани, спонсорирани от изследователя проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC и TROPICAL- ACS с данни за клиничен резултат.

Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y12 рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт - MI и спешна реваскуларизация). Въпреки че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мощните P2Y12 рецепторни инхибитори, което се появява предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са предназначени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

TOPIC (Време на тромбоцитна инхибиция след остър коронарен синдром - Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

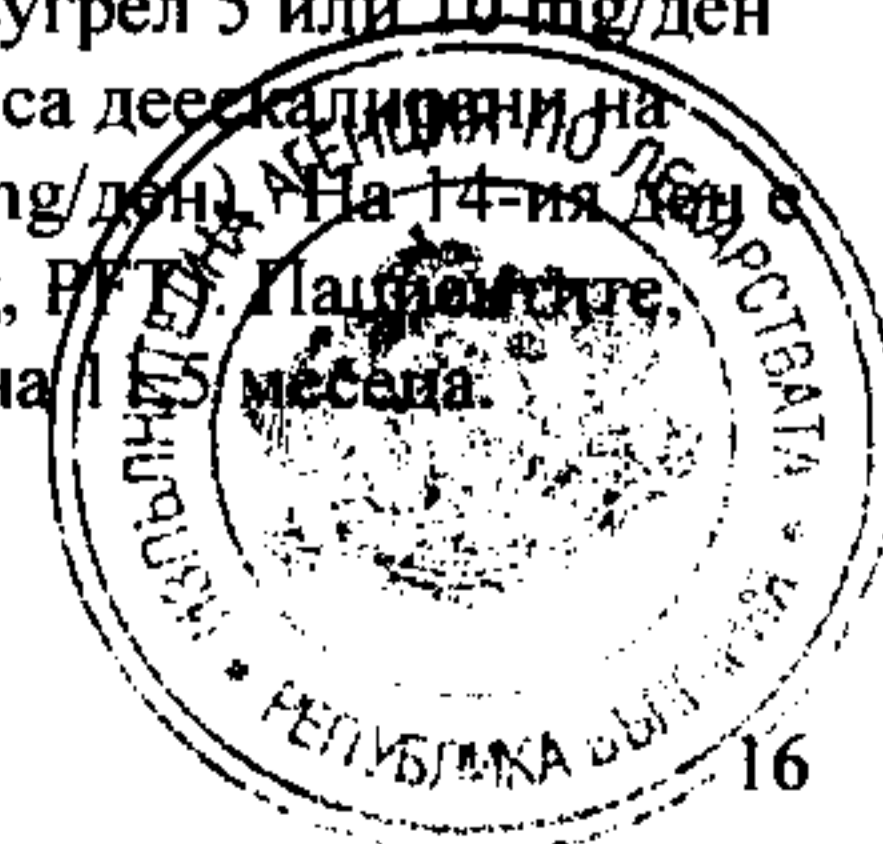
Това рандомизирано, открито проучване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от PCI. Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y12 блокатор и без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат на фиксирани дози аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия - de-escalated dual antiplatelet therapy, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Анализирани са общо 645 от 646 пациенти със STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

Първичният резултат, съставна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация и кървене по BARC (академичен изследователски консорциум по кървене - Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13,4%) в групата на деескалирана DAPT и 85 пациенти (26,3%) в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$). Тази статистически значима разлика се дължи основно на по-малко събития на кървене, без да се наблюдава разлика при крайните точки за исхемия ($p = 0,36$), докато кървене по BARC ≥ 2 се наблюдава по-рядко в групата на деескалирана DAPT (4,0%), спрямо 14,9% в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$). Събития на кървене, определени като всички степени по BARC се наблюдават при 30 пациенти (9,3%) в групата на деескалирана DAPT и 76 пациенти (23,5%) в групата на непроменена DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Изследване на отговора към тромбоцитна инхибиция при хронична антитромбоцитна терапия за остър коронарен синдром - Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Това рандомизирано, открито проучване включва 2 610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ден (дни 0-14) (n=1309), или празугрел 5 или 10 mg/ден (дни 0-7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (дни 8-14) (n=1304), в комбинация с АСК (<100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing, PFT). Пациентите, лекувани само с празугрел, са продължили на празугрел в продължение на 1 месец.



Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (high platelet reactivity, HPR). Ако HPR е ≥ 46 единици, пациентите са били ескалирани обратно на празугрел 5 или 10 mg/ден за 11,5 месеца; ако HPR е < 46 единици, пациентите са продължили на клопидогрел 75 mg/ден за 11,5 месеца. Следователно, водещата група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечносъдова смърт, MI, инсулт и кървене по BARC ≥ 2 степен на 12 месеца) е изпълнена, което показва не по-малка ефикасност. Деветдесет и пет пациенти (7%) във водещата група на деескалация и 118 пациенти (9%) в контролната група (p на неинфериорност = 0,0004) са имали събитие. Водещата група на деескалация не е довела до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2,5% в групата на деескалация спрямо 3,2% в контролната група; p на неинфериорност = 0,0115), нито на основната вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 степен ((5%) в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група (p=0,23)). Кумулативната честота на събития на кървене от всички степени (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) във водещата група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група (p=0,14).

Двойна антитромбоцитна терапия (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) при остър лек IS или TIA с умерен до висок риск

DAPT с комбинация клопидогрел и АСК като лечение за предотвратяване на инсулт след остър лек IS или TIA с умерен до висок риск е оценена в две рандомизирани проучвания, спонсирани от изследователя (investigator-sponsored studies, ISS) - CHANCE и POINT - с данни за клинични резултати за безопасност и ефикасност.

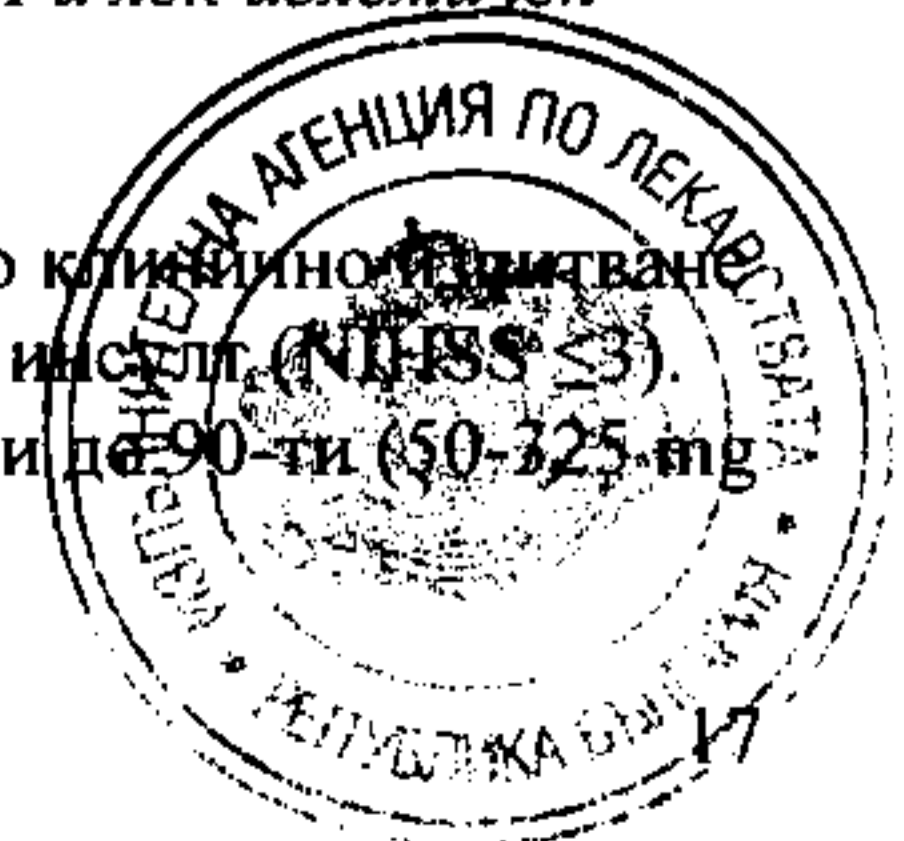
CHANCE (клопидогрел при високорискови пациенти с остри неинвалидизирани мозъчносъдови събития - Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 5 170 пациенти от Китай с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или остър лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите в двете групи са получили открито АСК на ден 1 (в доза, варираща от 75 до 300 mg, по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел-АСК, са получили натоварваща доза 300 mg клопидогрел на ден 1, последвана от доза 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти, и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 21-ви. Пациентите, рандомизирани в групата на АСК, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност е всяко ново събитие на инсулт (исхемичен и хеморагичен) пред първите 90 дни след остър лек IS или TIA с висок риск. Това е настъпило при 212 пациенти (8,2%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 303 пациенти (11,7%) в групата на АСК (коефициент на риск [HR], 0,68; 95% доверителен интервал [CI], 0,57 до 0,81; P<0,001). IS е настъпил при 204 пациенти (7,9%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 295 (11,4%) в групата на АСК (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 до 0,81; P <0,001). Хеморагичен инсулт е наблюдаван при 8 пациенти във всяка от двете групи в изпитването (0,3% от всяка група). Умерен или тежък кръвоизлив е наблюдаван при седем пациенти (0,3%) в групата на клопидогрел – АСК и при осем (0,3%) в групата на АСК (P = 0,73). Честотата на всяко събитие на кървене е 2,3% в групата на клопидогрел – АСК, в сравнение с 1,6% в групата на АСК (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 до 2,10; P = 0,09).

POINT (Инхибиране, насочено към тромбоцитите при новопоявила се TIA и лек исхемичен инсулт – Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 4 881 пациенти от цял свят с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Всички пациенти в двете групи са получавали открито АСК в дните от 1-ви до 90-ти (50-325 mg



по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел, са получили натоварваща доза 600 mg клопидогрел на 1-ви ден, последвана от 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти. Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност е съставна от големи исхемични събития (IS, MI) или смърт от исхемично съдово събитие) на ден 90. Това е настъпило при 121 пациенти (5,0%), получавали клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 160 пациенти (6,5%), получавали АСК самостоятелно (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 до 0,95; P = 0,02). Вторичният резултат IS е настъпил при 112 пациенти (4,6%), получавали клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 155 пациенти (6,3%), получавали АСК самостоятелно (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; P = 0,01). Първичният резултат за безопасност голям кръвоизлив е настъпил при 23 от 2 432 пациенти (0,9%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 10 от 2 449 пациенти (0,4%), получавали АСК самостоятелно (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; P = 0,02). Неголям кръвоизлив е настъпил при 40 пациенти (1,6%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 13 (0,5%), получавали АСК самостоятелно (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; P < 0,001).

Анализ във времето на проучванията CHANCE и POINT

Не е наблюдавана полза по отношение на ефикасността от продължаването на DAPT след 21 дни. Направено е разпределение във времето на големите исхемични събития и големи кръвоизливи според назначеното лечение, за да се анализира влиянието на краткосрочния курс на DAPT.

Таблица 1- Разпределение във времето на големи исхемични събития и големи кръвоизливи според назначеното лечение в проучванията CHANCE и POINT

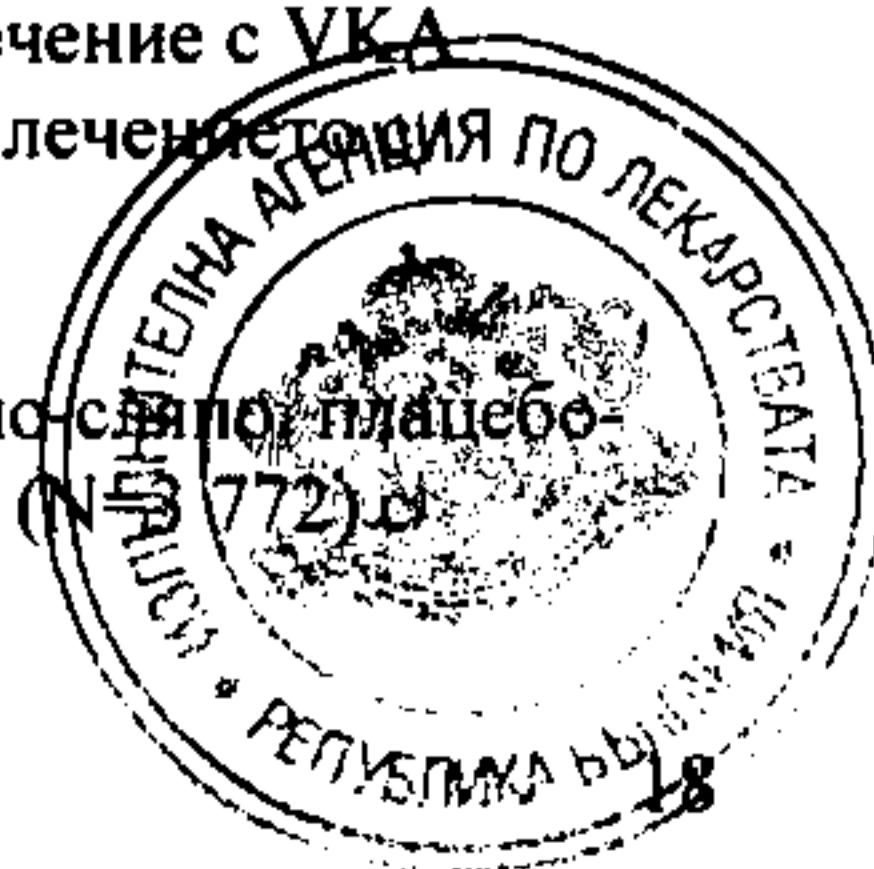
Резултати в CHANCE и POINT	Назначено лечение	Но събития			
		Общо	1-ва седмица	2-ра седмица	3-та седмица
Големи исхемични събития	АСК (n=5 035)	458	330	36	21
	CLP+АСК (n=5 016)	328	217	30	14
	Разлика	130	113	6	7
Голям кръвоизлив	АСК (n=5 035)	18	4	2	1
	CLP+АСК (n=5 016)	30	10	4	2
	Разлика	-12	-6	-2	-1

Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни изпитвания в програмата ACTIVE, включват пациенти с предсърдно мъждене (AF), които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на включващите критерии, лекарите са включвали в ACTIVE-W пациенти, ако са кандидати за терапия с антагонист на витамин К (VKA) (като варфарин).

Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получат лечение с VKA поради невъзможност или нежелание. Проучването ACTIVE-W показва, че лечението с антагонист на витамин К е по-ефективно от това с клопидогрел и АСК.

Проучването ACTIVE-A (N=7 554) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/дневно + АСК (N=3 772) с



плацебо + АСК (N=3 782). Препоръчителната доза за АСК е 75 до 100 mg/дневно. Пациентите са лекувани в продължение на 5 години.

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE, са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст 75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет, изискващ лечение, или доказан прекаран MI, или доказано коронарно артериално заболяване; лекувани за системна хипертония; прекаран инсулт, преходна исхемична атака (TIA), или системен ембол, който не засяга ЦНС; левокамерна дисфункция с фракция на изтласкване на лява камера <45%, или доказана периферна съдова болест. Средният CHADS2 резултат е 2,0 (граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити < 50 x 10⁹/l), необходимост от клопидогрел или перорални антикоагуланти (ОАС) или непоносимост към някое от двете съединения.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите, включени в проучването ACTIVE-A, не са били в състояние да приемат VKA поради преценка на лекаря, невъзможност за мониториране на INR (международно нормализирано съотношение), предиспозиция към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите, решението на лекаря е било основано на нежеланието на пациента да приема VKA.

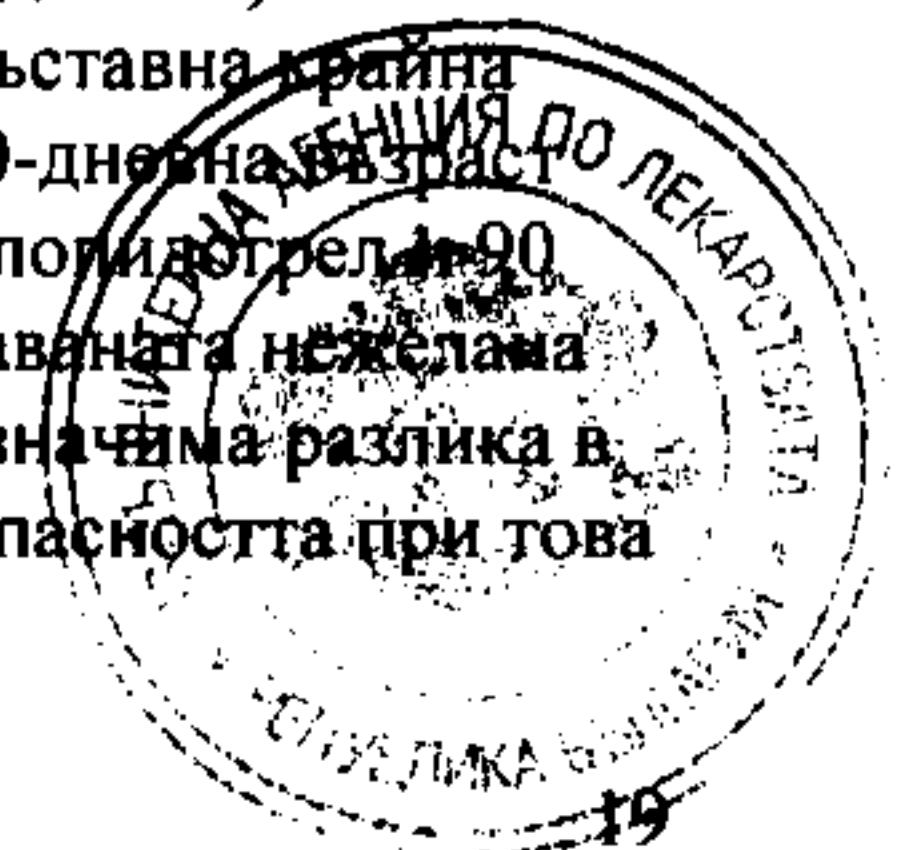
Популацията пациенти е включвала 41,8 % жени. Средната възраст е била 71 години, 41,6% от пациентите са били ≥ 75 години. Общо 23,0% от пациентите са получавали антиаритмици, 52,1% бета-блокери, 54,6% ACE-инхибитори, и 25,4% статини.

Броят на пациентите, които са достигнали първичната крайна точка (време до първа поява на инсулт, MI, системен емболизъм, който не засяга ЦНС или съдова смърт) е бил 832 (22,1%) в групата, лекувана с клопидогрел + АСК и 924 (24,4%) в групата на плацебо + АСК (11,1% намаляване на относителния риск; 95% CI от 2,4% на 19,1%; p=0,013), главно поради голямо намаляване на честотата на инсултите. Инсулти са възникнали при 296 (7,8%) от пациентите, получаващи клопидогрел + АСК и 408 (10,8%) от пациентите, получаващи плацебо + АСК (28,4% намаляване на относителния риск; 95% CI, от 16,8% на 38,3%; p=0,00001).

Педиатрична популация

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICULO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5 μM АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/дневно.

В рандомизирано двойно-сляпо, паралелно групово проучване (CLARINET) 906 педиатрични пациенти (новородени и деца), с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg (n=467) или плацебо (n=439) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на изпитвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88% от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1%] за групата на клопидогрел и 90 [20,5%] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността при това



проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

Изпитванията CLARINET и PICOLO са проведени с използване на приготвен разтвор на клопидогрел. В проучване на относителната бионаличност при възрастни, приготвеният разтвор на клопидогрел показва сходна степен и малко по-висока скорост на абсорбция на главния циркулиращ (неактивен) метаболит, в сравнение с разрешената за употреба таблетка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпват приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98 % и 94 %). *In vitro*, свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един, осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, осъществяван от множество цитохроми P450.

Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит.

Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

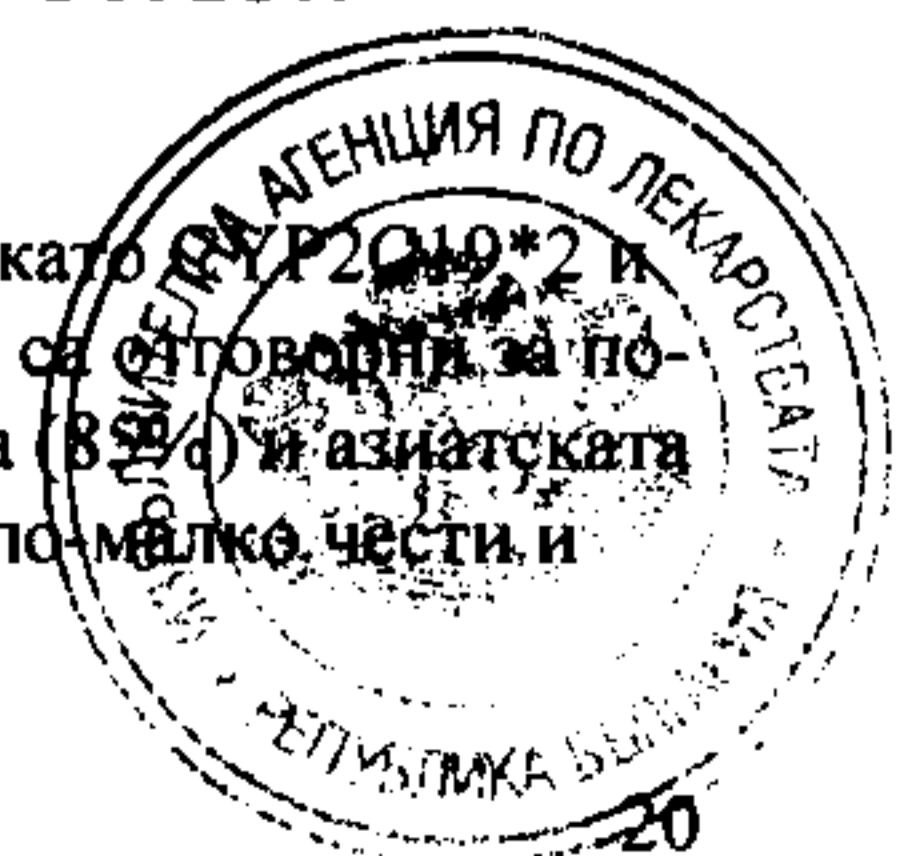
Елиминиране

След перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора, приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на клопидогрел, измерени чрез анализ на *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите метаболитатори от бялата (88%) и азиатската (99%) раса. Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм, са по-малко чести и



включват CYP2C19*4, *5, *6,*7 и *8. Пациент със статус на слаб метаболизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg, антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболизатори. Когато слабите метаболизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания на 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28 % за междинните метаболизатори и 72 % за слабите метаболизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9 % и 21,4 % съответно, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболиращ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишена честота на инциденти е наблюдавана само при слаби метаболизатори в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на инцидентите въз основа на статуса на метаболизатора.

Нито един от тези анализи не е бил с адекватен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболизатори.

Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна при тези специални популации.

Бъбречно увреждане



След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%), отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това удължаването на времето на кървене е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно увреждане

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходна с това наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е било сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно). Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при лактиращи плъхове, предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза, частично заместена

Силициев диоксид, колоиден безводен

Рициново масло, хидрогенирано

Диметикон



Обвивка:

Хидроксипропилметил целулоза 2910/Хипромелоза (бср)

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/AL/PVC-AL фолио, в картонена кутия, съдържаща 28 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД

ул. Атанас Дуков №29, ет. 3

1407 София, България

тел.: (02) 906 90 70

факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20190040

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 Февруари 2019 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

