ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20192219
Разрешение № BG/MA/MP-47971
Одобрение № 08-10-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПлакЕкс Комби 75 mg/75 mg твърди капсули
PlaquEx Combi 75 mg/75 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel) (като хидрогенсулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid) (АСК).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка твърда капсула съдържа 1.008 mg лактоза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда желатинова капсула с бяло тяло и бяло капаче, пълна с 4 розови и 4 бели филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ПлакЕкс Комби е показан за вторично предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти, които вече приемат клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК). ПлакЕкс Комби е продукт с фиксирана дозова комбинация за продължаване на терапията при:

- 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
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Възрастни и старческа възраст
ПлакЕкс Комби трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg/75 mg.
ПлакЕкс Комби се използва след започване на терапия с клопидогрел и АСК, прилагани поотделно.

- *При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента* (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимална полза се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1). Ако употребата на ПлакЕкс Комби се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.
- *При пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента:* лечението трябва да започне възможно най-скоро след началото на симптомите и да бъде продължено поне 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). Ако употребата на

ПлакЕкс Комби се прекрати, пациентите могат да имат полза от продължаване на терапията с единия антитромботичен лекарствен продукт.

Ако е пропусната доза:
- В рамките на по-малко от 12 часа след определеното за прием време: пациентът трябва да вземе дозата незабавно и след това да приеме следващата доза в определеното за нея време.
- При повече от 12 часа: пациентът трябва да приеме следващата доза в обичайното време и не трябва да удвоява дозата.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на ПлакЕкс Комби при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени. ПлакЕкс Комби не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане
ПлакЕкс Комби не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това ПлакЕкс Комби трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Чернодробно увреждане
ПлакЕкс Комби не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увредане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4). Поради това ПлакЕкс Комби трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение
За перорално приложение
Може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Поради наличието на два компонента в лекарствения продукт, ПлакЕкс Комби е противопоказан в случай на:
- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.,

В допълнение, поради наличието на АСК, употребата му е противопоказана също при:
- Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и синдром на астма, ринит и назални полипи. Пациенти с предшестваща мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване на лицето, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клиренс <30 ml/min).
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения
Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, трябва да се има предвид незабавно определяне 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). Като комбинация от две антитромботични средства, ПлакЕкс Комби трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от увеличено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с други НСПВС, включително COX-2 инхибитори, хепарин, гликопротеин

IIb/IIIa инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), тромболитици, или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургична интервенция. Едновременното приложение на ПлакЕкс Комби с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат ПлакЕкс Комби преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на какъвто и да е нов лекарствен продукт. Когато се обмисля елективна хирургия, трябва да се преразгледа необходимостта от двойна антитромботична терапия и да се обмисли прилагането само на едно антитромботично средство. Ако пациентът трябва временно да спре антитромботичната терапия, ПлакЕкс Комби трябва да се прекъсне 7 дни преди хирургичната интервенция.
ПлакЕкс Комби удължава времето на кървене и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат нарушения със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътреочни).
Пациентите трябва също да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с ПлакЕкс Комби, а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)
Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са съобщавани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайна експозиция. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е потенциално фатално 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 (aPTT) 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.

Скорошна преходна исхемична атака или инсулт
При пациенти със скорошна преходна исхемична атака или инсулт, които са изложени на висок риск от повтарящи се исхемични събития е доказано, че комбинацията от АСК и клопидогрел повишава честотата на значителното кървене. Поради това прилагането на такава комбинация извън клиничните ситуации, в които е доказано, че е полезна, трябва да се започва с повишено внимание.

Цитохром P 450 2C19 (CYP2C19)
Фармакогенетика: При пациенти които са слаби CYP2C19 метаболизатори, 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 неговия активен метаболит от CYP2C19, 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 неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Кръстосана реактивност между тиенопиридините
При пациентите трябва да се снеме 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.

Повишено внимание, поради наличието на АСК
- При пациенти с анамнеза за астма или алергични заболявания, тъй като те са изложени на повишен риск от реакции на свръхчувствителност
- При пациенти с подагра, тъй като ниските дози АСК повишават концентрацията на урати.
- При деца под 18 годишна възраст има възможна връзка между АСК и синдрома на Reye. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.
- Този лекарствен продукт трябва да се прилага под строго медицинско наблюдение при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД) поради риск от хемолиза (вж. точка 4.8).
- Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка (вж. точка 4.5).

Стомашно-чревни
ПлакЕкс Комби трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за пептична язва или гастроинтестинална хеморагия или леки симптоми от страна на горния дял на стомашно-чревния тракт, тъй като те може да се дължат на стомашна улцерация, която да доведе до стомашно кървене. Може да се проявят стомашно-чревни нежелани реакции, включващи стомашна болка, киселини, гадене, повръщане и кървене от стомашно-чревния тракт. Леки симптоми от страна на стомашно-чревния тракт като диспепсия, са чести и могат да се проявят по всяко време на терапията. Лекарите трябва да внимават за признаци на улцерация и кървене от стомашно-чревния тракт, дори при отсъствие на предишни стомашно-чревни симптоми. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаците и симптомите на стомашно-чревни нежелани реакции и какви стъпки да бъдат предприети, ако те се проявят (вж.точка 4.8).

При пациенти, които приемат едновременно никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.5).

Помощни вещества
ПлакЕкс Комби съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа също 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Перорални антикоагуланти
Едновременното приложение на клопидогрел/АСК с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да се увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин 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/АСК трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Хепарин
В клинично проучване при здрави индивиди клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин няма ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел/АСК и хепарин, водещо до повишен риск 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 не-фибрин специфични тромболитични средства 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 средства и хепарин с АСК (вж. точка 4.8). Безопасността на едновременното приложение на клопидогрел/АСК с други тромболитични средства не е официално установена и то трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
В клинично проучване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Следователно, едновременното приложение на НСПВС, включително COX-2 инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

Метамизол
Метамизол може да намали ефекта на АСК върху тромбоцитната агрегация при едновременно приложение. Следователно, тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи ниски дози АСК за кардиопротекция.

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 с клопидогрел
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 неясна. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 ланзопразол.
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 се прилага с пантопразол.

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

Други лекарствени продукти
За изследване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични (ФК) взаимодействия на клопидогрел с други едновременно прилагани 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. Освен това фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значимо при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя при едновременно приложение с 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).

Друго съпътстващо лечение с АСК
Съобщени са взаимодействия на следните лекарствени продукти с АСК:

Урикозурици (бензбромарон, пробенецид, сулфинпиразон)
Необходимо е повишено внимание, тъй като АСК може да инхибира ефекта на урикозурични средства чрез конкурентно елиминиране с пикочната киселина.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Метотрексат
Поради наличието на АСК, метотрексат, прилаган в дози по-високи от 20 mg/седмично трябва да бъде използван с повишено внимание с клопидогрел/АСК, тъй като може да се инхибира бъбречния клирънс на метотрексат, което може да доведе до костно-мозъчна токсичност.

Тенофовир
Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да увеличи риска от бъбречна недостатъчност.

Валпроева киселина
Едновременното приложение на салицилати с валпроева киселина може да доведе до намалено свързване на валпроевата киселина с протеините и инхибиране на метаболизма на валпроевата киселина, в резултат на което се повишават серумните нива на общата и свободна валпроева киселина.

Ваксина срещу варицела
Препоръчва се на пациентите да не се дават салицилати за период от шест седмици след получаване на ваксина срещу варицела. Има случаи на поява на синдром на Reye след употреба на салицилати по време на инфекция с варицела (вж. точка 4.4).

Ацетазоламид
Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на салицилати с ацетазоламид, тъй като има повишен риск от метаболитна ацидоза.

Никорандил
При пациенти, които приемат едновременно никорандил и НСПВС, включително АСК и LAS съществува повишен риск от тежки усложнения, като стомашно-чревна язва, перфорация и кръвоизлив (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с АСК
Съобщавани са също взаимодействия със следните лекарствени продукти с по-високи (противовъзпалителни) дози на АСК: инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори), фенитоин, бета блокери, диуретици и перорални хипогликемични средства.

Алкохол
Алкохолът може да повиши риска от стомашно-чревно увреждане, когато се приема с АСК. Пациентите трябва да бъдат консултирани относно риска от стомашно-чревно увреждане и кървене по време на прием на клопидогрел плюс АСК с алкохол, особено ако консумацията на алкохол е хронична или тежка (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия с клопидогрел и АСК
Повече от 30 000 пациенти са включени в клинични проучвания с клопидогрел плюс АСК на поддържащи дози по-ниски или равни на 325 mg, и получаващи редица едновременно прилагани лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол-понижаващи средства, коронарни вазодилататори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и антагонисти на GPIIb/IIIa рецепторите, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Отделно от специфичната информация за взаимодействия с лекарствени продукти, описана по-горе, проучвания за взаимодействия с клопидогрел/АСК и някои лекарствени продукти, едновременно прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване, не са провеждани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Няма клинични данни за експозиция на ПлакЕкс Комби по време на бременност. ПлакЕкс Комби не трябва да се използва по време на първите два триместъра на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с клопидогрел/АСК.

Поради наличието на АСК, ПлакЕкс Комби е противопоказан по време на третия триместър на бременността.

Клопидогрел:
Тъй като няма клинични данни за експозиция на клопидогрел по време на бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да не се използва клопидогрел по време на бременност.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното развитие (вж. точка 5.3).

АСК:
Ниски дози (до 100 mg/дневно):
Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg/дневно за ограничена акушерска употреба, която изисква специализирано наблюдение, са безопасни.

Дози от 100-500 mg/дневно:
Има недостатъчен клиничен опит относно употребата на дози, надвишаващи 100 mg/дневно до 500 mg/дневно. Поради това препоръките по-долу за дози от 500 mg/дневно и по-големи са приложими също и за този дозов диапазон.

Дози от 500 mg/дневно и по-големи:
Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастросхизис след прилагане на инхибитори на простагландиновата синтеза в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Предполага се, че рискът се увеличава с дозата и продължителността на терапията. При животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза показва репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). До 24та седмица след аменореята (5ти месец на бременността), ацетилсалицилова киселина не трябва да се прилага, освен ако не е крайно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се прилага на жена, опитваща да зачене или преди 24та седмица след аменореята (5ти месец на бременността), дозата трябва да бъде колкото е възможно по-ниска, а продължителността на лечението - колкото е възможно по-кратка.

От началото на шестия месец на бременността, всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат:
- фетуса на:
  - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
  - бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион;
- майката и новороденото, в края на бременността, на:
  - възможно удължаване времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
  - потискане на маточните контракции, водещо до закъсняване на раждането или по-продължително раждане.

Кърмене
Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на клопидогрел в млякото. Известно е, че АСК се екскретира в ограничени количества в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ПлакЕкс Комби.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Фертилитет
Няма данни по отношение на фертилитета при ПлакЕкс Комби. При проучвания при животни клопидогрел не е показал влияние върху фертилитета. Не е известно дали дозата на АСК в ПлакЕкс Комби повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ПлакЕкс Комби 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 оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 30 000 пациенти, лекувани с клопидогрел плюс АСК, и над 9 000 пациенти, лекувани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в четири големи проучвания, проучването CAPRIE (проучване, сравняващо клопидогрел самостоятелно с АСК) и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT (проучвания, сравняващи клопидогрел плюс АСК с АСК самостоятелно) са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сходен с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. 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 лечението.

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 при АСК.

В CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на значително 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% само за АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на случаите на кървене в групата на клопидогрел плюс АСК спрямо групата на АСК самостоятелно. Честотата на значително 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 значително кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции
Нежеланите лекарствени реакции, които възникват при самостоятелно приложение на клопидогрел, при самостоятелно приложение на АСК или при клопидогрел в комбинация с АСК по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥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 системо-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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), костно-мозъчна недостатъчност*, апластична анемия, панцитопения, бицитопения*, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия, хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД)* (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина* или клопидогрел**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*, серумна болест, анафилактоидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)**, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)**, влошаване на алергични симптоми на хранителна алергия*
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия*, подагра* (вж. точка 4.4)
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случаи с фатален изход, особено в старческа възраст), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	Загуба на слуха* или тинитус*
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

				васкулит (включително пурпура на Henoch-Schönlein*), хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, некардиогенен белодробен оток при хронична употреба и във връзка с реакция на свръхчувствителност, причинена от ацетилсалицилова киселина*, 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. Нарушения на горните отдели на стомашно-чревния тракт (езофагит, язви на хранопровода, перфорация, ерозивен гастрит, ерозивен дуоденит); гастродуоденална язва/перфорация)*; нарушения на долните отдели на стомашно-чревния тракт (язви на тънкото [йеюнум и илеум] и дебелото [колон и ректум] черво, колит и чревна перфорация)*; симптоми от страна на горния дял на гастроинтестиналния тракт*, като

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

				гастралгия (вж. точка 4.4); тези, свързани с АСК стомашно-чревни реакции, могат или не могат да бъдат свързани с кръвоизлив и може да се появят при всяка доза ацетилсалицилова киселина и при пациенти със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития*. Колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит, остър панкреатит във връзка с реакция на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина*
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, чернодробно увреждане, главно хепатоцелуларно*, хепатит, повишаване на чернодробните ензими*, отклонения в чернодробните функционални тестове, хроничен хепатит*
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),

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

				ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус, фиксиран обрив*
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		Бъбречна недостатъчност*, остро бъбречно увреждане (особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, сърдечна декомпенсация, нефритен синдром или съпътстващо лечение с диуретици)*, гломерулонефрит, повищен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура, оток*
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, съобщени в публикуваната информация за АСК с неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

** Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:
Изпълнителна агенция по лекарствата.
България
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Клопидогрел
Предозирането в резултат на прилагане на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се има предвид подходяща терапия.
Не е открит антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузията на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

АСК
Следните симптоми са свързани с умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, объркаост и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация, настъпват сериозни нарушения в алкално-киселинното равновесие. Първоначалната хипервентилация води до респираторна алкалоза. В последствие настъпва респираторна ацидоза като резултат от подтискащия ефект върху респираторния център. Възниква също и метаболитна ацидоза поради наличието на салицилати. При положение, че при деца, кърмачета и прохождащи интоксикацията често се забелязва едва в късен етап, обикновено при тях вече е настъпил етапа на ацидоза.

Могат да възникнат също следните симптоми: хипертермия и изпотяване, водещи до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и респираторен арест. Леталната доза на ацетилсалицилова киселина е 25-30 g. Плазмени концентрации на салицилати над 300 mg/l (1,67 mmol/l) предполагат интоксикация.

Предозирането с комбинация АСК/клопидогрел във фиксирана доза може да е свързано със засилено кървене и последващи усложнения от кървенето, дължащи се на фармакологичното действие на клопидогрел и АСК.
Може да настъпи некардиогенен белодробен оток при остро или хронично предозиране на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8).
Необходимо е приемане в болница, ако е била погълната токсична доза. При умерена интоксикация, може да се направи опит за предизвикване на повръщане; ако е неуспешен, показан е стомашен лаваж. Прилагат се активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol натриев бикарбонат за 3 часа), като се наблюдава pH на урината. Предпочитано лечение за тежка интоксикация е хемодиализа. Другите признаци на интоксикация се третират симптоматично.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC30.

Механизъм на действие
Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му $P2Y_{12}$ рецептор и последващата АДФ-медиирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, експонираните 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 достатъчно инхибиране на тромбоцитната агрегация.

Фармакодинамични ефекти
Многократното прилагане на клопидогрел 75 mg дневно води до значително 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 инхибиране, наблюдавано при 75 mg дневно е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към изходните стойности, обикновено 5 дни след прекъсване на лечението.

Ацетилсалициловата киселина инхибира тромбоцитната агрегация чрез необратимо инхибиране на простагландин циклооксигеназата и това инхибира образуването на тромбоксан А2, индуктор на тромбоцитната агрегация и вазоконстрикцията. Този ефект трае колкото живота на тромбоцитите.

Експериментални данни предполагат, че ибупрофен може да инхибира ефекта на ниската доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, когато еднократна доза ибупрофен 400 mg се взема в рамките на 8 часа преди или до 30 минути след прилагане на аспирин с незабавно освобождаване (81 mg), се наблюдава намален ефект на АСК върху образуването на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Въпреки това ограничеността на тези данни и несигурността относно екстраполацията на *ex vivo* данни към клиничната ситуация означава, че не могат да бъдат направени категорични заключения за редовната употреба на ибупрофен, и не би следвало да се очаква клинично значим ефект при нередовна употреба на ибупрофен.

Клинична ефикасност и безопасност
Безопасността и ефикасността на клопидогрел плюс АСК е била оценена в три двойно-слепи проучвания, в които са включени над 61 900 пациенти: проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел плюс АСК спрямо АСК самостоятелно, и двата вида лечение са давани в комбинация с друга стандартна терапия.

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 рамките на 24 часа от началото на последния епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, съответстващи на новопоявила се исхемия или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) плюс АСК (75-325 mg веднъж дневно) или АСК самостоятелно (N=6 303), (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6%) пациенти са получавали едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин е прилаган при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел плюс АСК и АСК самостоятелно не е била значимо повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят на пациентите, при които се стига до първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 719 (11,4%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 20% (RRR) (95% CI: 10-28%; p = 0,00009) в групата на клопидогрел плюс АСК [17% намаляване на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29% при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% при направен коронарно артериален байпас (CABG)]. Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени, с намаляване 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 на лечение, ползата наблюдавана в групата на клопидогрел плюс АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (вж. точка 4.4)

Употребата на клопидогрел при проучването CURE 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 се стига до ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 1 187 (18,8%) в групата на АСК, намаляване на относителния риск с 14% (95% CI 6%-21%, p=0,0005) в групата на клопидогрел плюс АСК. Тази полза се дължи предимно на статистически значмото понижаване на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6%) при групата на клопидрогел плюс АСК и 363 (5,8%) при групата на АСК]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени при популациите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, ниска до висока степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и т.н) 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, инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за втората ко-първична крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не предизвика някакво особено безпокойство. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

При пациенти с остър MI с елевация на ST-сегмента, ефикасността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебоконтролирани, двойно-слепи проучвания, 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) плюс АСК или АСК самостоятелно (n=1 739), (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитично средство, 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 преди изписването, или смърт, или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването.

Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти ≥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% АСЕ инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел плюс АСК и 21,7% в групата на терапия с АСК самостоятелно са достигнали до първичната 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 случаите на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице и във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн, COMMIT, включва 45 852 пациенти с начало на симптоми, будещи съмнение за MI, подкрепени с патологични отклонения в ЕКГ, (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) плюс АСК (162 mg/ден), или АСК самостоятелно (162 mg/дневно) (n=22 891), за 28 дни или до изписване от болницата. Ко-първичните крайни точки са смърт по всякаква причина и първа поява на реинфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥60 години (26% ≥70 години) и 54,5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел плюс АСК значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% (p = 0,029), и относителния риск на комбинацията от реинфаркт, инсулт или смърт с 9% (p = 0,002), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, със 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 $P2Y_{12}$ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с ацетилсалицилова киселина 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 $P2Y_{12}$ 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

$P2Y_{12}$ 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 изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от PCI. Пациентите на ацетилсалицилова киселина и по-мощен $P2Y_{12}$ блокер и без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат на фиксирани дози ацетилсалицилова киселина 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 с STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Проследяване на първата година е

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 (<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 изпитване 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=1309), 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 11,5 месеца.

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).

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с клопидогрел/АСК във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на коронарна атеросклероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клопидогрел:

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50% въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение
Клопидогрел и основният 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 в широк диапазон 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 карбоксиловата 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.

Cmax 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. Cmax се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране
След перорално приложение на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% чрез 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 и многократно прилагане.

Фармакогенетика
CYP2C19 участва в образуването както на активния метаболит, така и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез *ex-vivo* анализ на тромбоцитната агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на нефункционален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите метаболизатори от бялата (85%) 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 метаболизиращи 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 метаболизиращи 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 прилагане 300 mg/75 mg, антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μM ADP) от 24% (24 час) и 37% (ден 5) в сравнение с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 метаболизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на прилагане 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 върху 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 μM 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=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), 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 метаболизиращ 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 слабите 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 с достатъчен 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 нарушение
След многократно прилагане 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 клопидрогел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно нарушение
След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодроно нарушение, инхибирането на АДФ–индуцираната тромбоцитна агрегация е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

Ацетилсалицилова киселина (АСК):

Абсорбция
След абсорбция, АСК от клопидогрел/АСК се хидролизира до салицилова киселина с пикови плазмени нива на салицилова киселина, достигнати в рамките на 1 час след прилагане, така че плазмените нива на АСК са практически неопределими 1,5-3 часа след прилагане.

Разпределение
АСК се свързва слабо с плазмените протеини и привидният и обем на разпределение е нисък (10 l). Нейният метаболит, салицилова киселина, се свързва във висока степен с плазмените протеини, но нейното свързване зависи от концентрацията (нелинейно). При ниски концентрации (<100 микрограма/ml), приблизително 90% от салициловата киселина се свързва с албумина. Салициловата киселина се разпределя широко във всички тъкани и телесни течности, включително централната нервна система, кърмата и феталните тъкани.

Биотрансформация и елиминиране
АСК в клопидогрел/АСК се хидролизира бързо в плазмата до салицилова киселина, с полуживот от 0,3 до 0,4 часа за дозите АСК от 75 до 100 mg. Салициловата киселина се конюгира предимно в черния дроб под форма на салицил-уратна киселина, фенолов глюкуронид, ацетил глюкуронид и голям брой второстепенни метаболити. Салициловата киселина в комбинацията клопидогрел/АСК има плазмен полуживот приблизително 2 часа. Метаболизмът на салицилатите е с насищане и общият телесен клирънс намалява при по-високи серумни концентрации поради ограничената способност на черния дроб да образува салицил-уратна киселина и фенолов глюкуронид. След прием на токсични дози (10-20 g), плазменият полуживот може да се увеличи до над 20 часа. При високи дози на АСК, елиминирането на салициловата киселина следва кинетика от нулев порядък (т.е. скоростта на елиминиране е константа по отношение на плазмената концентрация), с привиден полуживот 6 или повече часа. Бъбречната екскреция на непромененото активно вещество зависи от pH на урината. При повишаване на pH на урината над 6,5, бъбречният клирънс на свободния салицилат се увеличава от <5% до >80%. След прием на терапевтични дози, приблизително 10% се открива екскретиран в урината като салицилова киселина, 75% като салицил-уратна киселина, 10% фенол- и 5% ацил- глюкурониди на салициловата киселина.

Въз основа на фармакокинетичните и метаболитните характеристики на двата компонента, клинично значими фармакокинетични взаимодействия са малко вероятни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клопидогрел
По време на предклиничните проучвания при плъхове и маймуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те се проявяват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтична доза от 75 mg/дневно и са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, приемащи клопидогрел в терапевтична доза.

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

Няма данни за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици при мишки и 104 седмици при плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

Редица *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма генотоксична активност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Ацетилсалицилова киселина
Проучвания с еднократна доза показват, че пероралната токсичност на АСК е ниска. Проучвания за токсичност при многократно прилагане показват, че нива до 200 mg/kg/дневно са с добра поносимост при плъхове; оказва се, че кучетата са по-чувствителни, вероятно поради високата им чувствителност спрямо улцерогенния ефект на НСПВС. За АСК не са открити данни, доказващи генотоксичност или кластогенност. Въпреки че не са провеждани официални проучвания за карциногенност с АСК, доказано е че АСК не спомага за образуването на тумори.

Данните за репродуктивна токсичност показват, че АСК е тератогенна при някои лабораторни животни.

Установено е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза води до повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително кардиоваскуларни, при животни, приемали инхибитори на простагландиновата синтеза по време на периода на органогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

За клопидогрел таблетки:
Ядро
Макрогол 6000
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте
Растително масло, хидрогенирано
Безводна лактоза

Обвивка
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Триацетин
Железен оксид, червен (Е172)
Макрогол

За ацетилсалицилова киселина таблетки:
Ядро:
Прежелатинизирано нишесте
Микрокристална целулоза

Обвивка:
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Желатинова капсула
Желатин
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ПлакЕкс Комби твърди капсули

Блистери от PCTFE/PE.EVON PVC/Al в картонена кутия, съдържащи 30 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

"Чайкафарма Висококачествените Лекарства"АД,
бул. "Г. М. Димитров" № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2019

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •