

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПЛАТЕЛ 75 mg филмирани таблетки
PLATEL 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,86 mg клопидогрел хидроген сулфат (*clopidogrel hydrogen sulfate*), съответстващо на 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 78,14 mg безводна лактоза и 0,29 mg лецитин (съдържащ соево масло (E322)).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки с диаметър 9 mm и надпис "I" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни 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, страдащи от остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без ST елевации (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълни), включително пациенти, на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина;

- Остър инфаркт на миокарда с ST елевации, в комбинация с ацетилсалицилова киселина при пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (включително пациенти, на които е поставен стент) или при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/ фибринолитична 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 оценка ≥ 4) или с лек IS (NIHSS² ≤ 3) в рамките на 24 часа от събитието.

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

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

Профилактика на атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

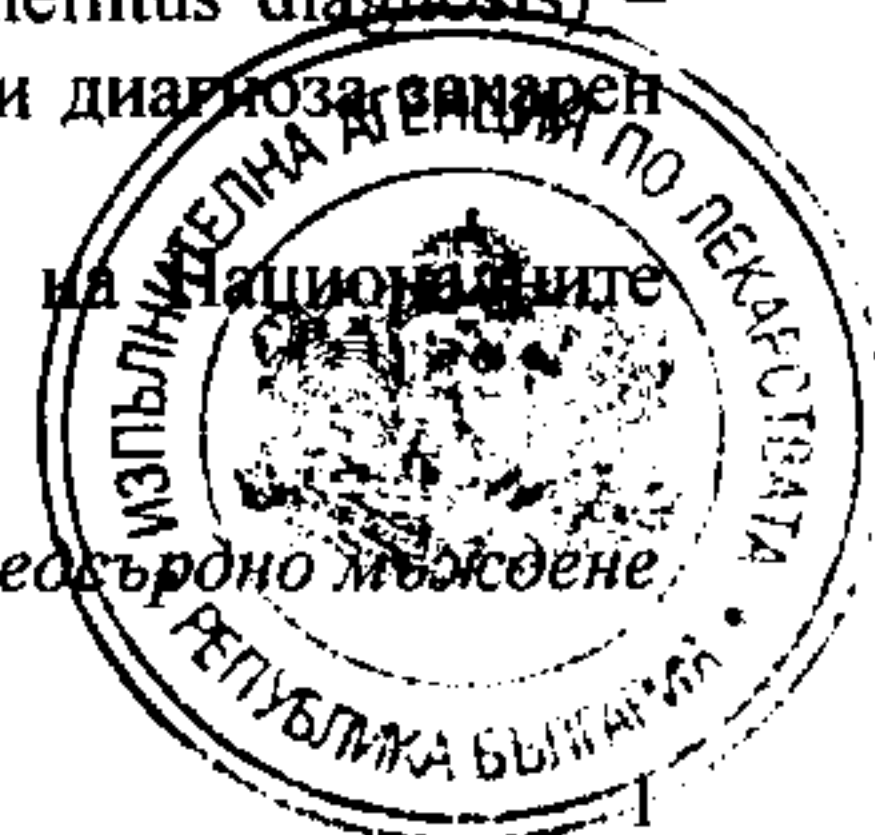
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТО
Кратка характеристика на продукта "Плател 75 mg"

Към Рев. № 20100691

Разрешение № 64567 02-02-2024

Срок на употреба

Срок на годност



При възрастни пациенти с предсърдно мъждене, при които има поне един рисков фактор за васкуларни събития, при които лечение с антагонисти на витамин К не е възможно (VKA) и, при които има нисък риск от кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за превенция на 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 с или без храна.

Пациенти, страдащи от остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без ST елевации (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълни): лечението с клопидогрел трябва да бъде започнато с 300 mg или 600 mg насищаща доза. 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 с доза от 75 mg веднъж дневно (в комбинация с ацетилсалицилова киселина 75 mg – 325 mg дневно). Тъй като високи дози ацетилсалицилова киселина се свързват с по-голям риск от кървене се препоръчва дозата ацетилсалицилова киселина да не бъде по-висока от 100 mg. Оптималната продължителност на лечение не е формално установена. Клиничните данни поддържат употреба до 12 месеца, а максимална полза е получена на третия месец (вж. точка 5.1).

- Остър инфаркт на миокарда с ST елевации:

- При медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия, клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg, като се започва с 300 mg натоварваща доза, в комбинация с ацетилсалицилова киселина и с/ без тромболитици. При медикаментозно лекувани пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да бъде започван без насищаща доза. Комбинираната терапия трябва да бъде започната възможно най-рано след появата на симптомите и да продължи поне четири седмици. Ползата от комбинираната терапия с клопидогрел и ацетилсалицилова киселина при продължителност на лечението над четири седмици не е установена при тези условия (вж. точка 5.1).

- Когато се планира перкутанна коронарна интервенция (PCI):

- Клопидогрел трябва да се започне с натоварваща доза (loading dose, LD) 600 mg при пациенти, подложени на първична PCI и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия. При пациенти на възраст \geq 75 години 600 mg LD трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

- Клопидогрел 300 mg натоварваща доза трябва да се приложи при пациенти, подложени на PCI в рамките на 24 часа след получаване на фибринолитична терапия.

Лечението с клопидогрел трябва да продължи със 75 mg веднъж дневно с АСК 75 mg – 100 mg дневно. Комбинираната терапия трябва да започне възможно най-рано след появата на симптомите и да продължи до 12 месеца (вж. точка 5.1).

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

- При възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск (ABCD2 оценка \geq 4) или с лек IS (NIHSS \leq 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 единична дневна доза от 75 mg. АСК (75 mg – 100 mg) трябва да се включи или да се продължи в комбинация с клопидогрел (вижте точка 5.1).

Ако е пропусната доза:

- По-малко от 12 часа след обичайното време: пациентите трябва да приемат дозата незабавно, а следващата доза да бъде приета в обичайното време.
- Повече от 12 часа след обичайното време: пациентите трябва да приемат следващата доза в обичайното време и не трябва да приемат двойна доза.

Специални популации

- Пациенти в старческа възраст
Остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец):
 - Натоварваща доза 600 mg може да се обмисли при пациенти на възраст < 75 години, когато се планира перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 4.4).

Остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента:

- При пациенти на медикаментозно лечение, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия: при пациенти над 75-годишна възраст клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза.

При пациенти, подложени на първична PCI и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия:

- При пациенти на възраст ≥ 75 години 600 mg LD трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

• Педиатрична популация

Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения за ефикасност (вижте точка 5.1).

• Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (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

Перорално приложение.

Лекарственият продукт може да бъде приеман със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в 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 изследване на кръвната картина и/или други подходящи изследвания в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.4).



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 Пв/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително COX-2 инхибитори или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или мощни индуктори на CYP2C19 или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вижте точка 4.5). Поради повишения риск от кръвоизлив, тройната антиагрегантна терапия (клопидогрел + АСК + дипиридамол) 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 (особено стомашно-чревни и вътреочни).

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.

Поради ограничените клинични данни при пациенти на възраст ≥ 75 години със STEMI PCI и повишен риск от кървене, употребата на натоварваща доза клопидогрел 600 mg трябва да се обмисли само след индивидуална оценка от лекаря на риска от кървене при пациента.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура

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 с възможен летален изход, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случай на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) с 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 антитромбоцитна 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 антитромбоцитна 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 антитромбоцитна терапия (вижте 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 антитромбоцитна 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 антитромбоцитна терапия.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти, които метаболизират бавно CYP2C19 препоръчителните дози клопидогрел формират по-малко от активния метаболит на клопидогрел и имат по-малък ефект върху тромбоцитната функция. Съществуват тестове, чрез които се определя 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. Клиничното значение на това взаимодействие не е установено. Като предпазна мярка силните и умерените CYP2C19 инхибитори трябва да се избягват (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 (вижте 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 (вижте 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 болни клопидогрел се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане



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

Помощни вещества

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

ПЛАТЕЛ също съдържа лецитин. Този лекарствен продукт не трябва да се прилага, ако пациентът е със свръхчувствителност към фъстъци или соя.

Контейнерът с таблетки съдържа сушител, който не трябва да се гълта.

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 (вижте 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 употребата на 75 mg клопидогрел дневно не повлиява фармакокинетиката на S-варфарин или протромбиновото време (INR) при пациенти на дългосрочна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независимите ефекти върху хемостазата.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюकोпротеин 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 им употреба 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 едновременно прилагане 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. т. 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 своя (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. Клиничното значение на това взаимодействие не е установено. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни и умерени CYP2C19 инхибитори трябва да се избягва (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, приеман или по същото време както клопидогрел или с разлика от 12 часа в приема на двете лекарства понижава експозицията на активния метаболит с 45% (насищаща доза) и 40% (поддържаща доза). Това понижение е свързано с 39% (насищаща доза) и 21% (поддържаща доза) понижение на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да има сходно взаимодействие с клопидогрел.

Както от наблюдателни, така и от клинични проучвания са докладвани непоследователни данни за клинични последствия от това фармакокинетично/ фармакодинамично взаимодействие по отношение на сериозните сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка едновременното приложение на омепразол или езомепразол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

По-слабо изразени редукции на метаболитната експозиция са наблюдавани при пантопразол и ланзопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са били намалени с 20% (насищаща доза) и 14% (поддържаща доза) при едновременно лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това се асоциира с намаление на общото инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% респективно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде приеман с пантопразол.



Няма доказателства, че други лекарствени продукти, които понижават стомашните киселини като H2 блокери или антиациди 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.

Наблюдавана е значително намалена тромбоцитна инхибиция при пациенти с HIV, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир или кобицистат. Въпреки че клиничното значение на тези находки е несигурно, има спонтанни съобщения за HIV-инфектирани пациенти, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир, които са получили повторни оклузивни събития след възстановяване на проходимостта, или са претърпели тромботични събития при натоварващата схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитна инхибиция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии 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.

Нещо повече 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.

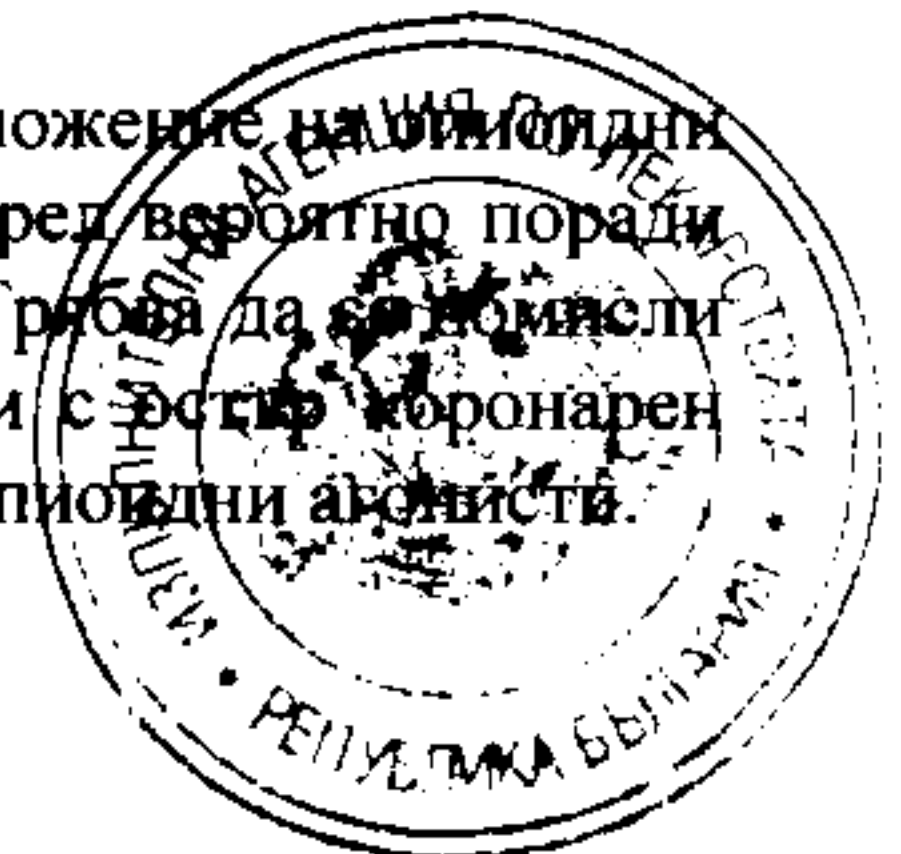
Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

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 (вижте точка 4.4).

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, ACE-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 помисли 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 кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с клопидогрел.

Фертилитет

Клопидогрел не е показал ефекти върху фертилитета при проучванията при животни.

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

Резюме 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 реакции, наблюдавани при проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A са посочени 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 лечението.

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

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 преди 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 пациентите е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характерните нива 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.

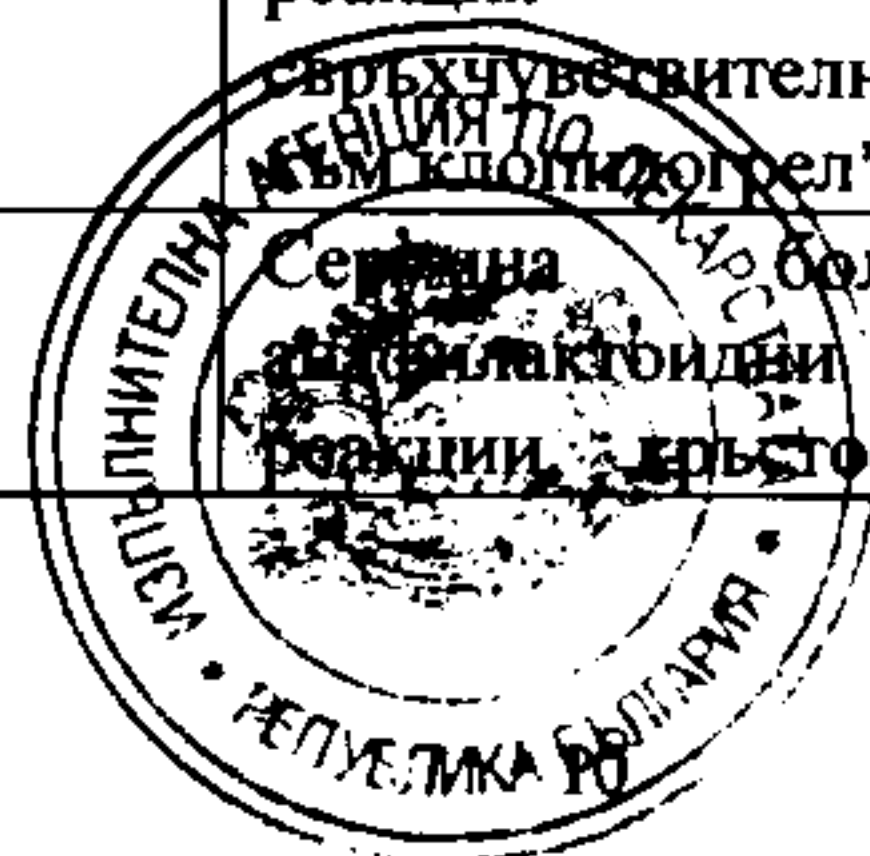
В ACTIVE-A честотата на масивно кървене е по-висока в групата на клопидогрел + АСК, отколкото в групата на плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Масивното кървене е било главно от екстракраниален произход в двете групи (5,3% в групата на клопидогрел + АСК, 3,5% в групата на плацебо + АСК), главно от гастро-интестиналния 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 + дипиридамола), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова киселина и дипиридамола (коригирано общо OR 2,54; 95% CI 2,05-3,16; p<0,0001).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежелани 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 (честотата не може да бъде установена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органна класификация	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				Сърдечна болест, лактоидни реакции, кръстосано



				реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вижте точка 4.4)*, инсулин автоимунен 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 случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кървоизлив в очите (конюнктивата, окоото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален 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 или лимфоцитен колит), остра белодробна
Хепато-				



билиарни нарушения				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 екзантемозна пустулоза (AGEP)), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на репродуктивната 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			Треска
Изследвания		Удължено време на кръвене, 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

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 кръвенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима 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, изключващи хепарин, АТС код: B01AC 04.

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 ефективността на клопидогрел е била оценена в 7 двойно-слепи изпитвания, включили над 100 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE.



ACTIVE-A, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Скорошен инфаркт на миокарда (МИ), скорошен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента 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 дневно 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 основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При „intention to treat“ анализа в групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 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 значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

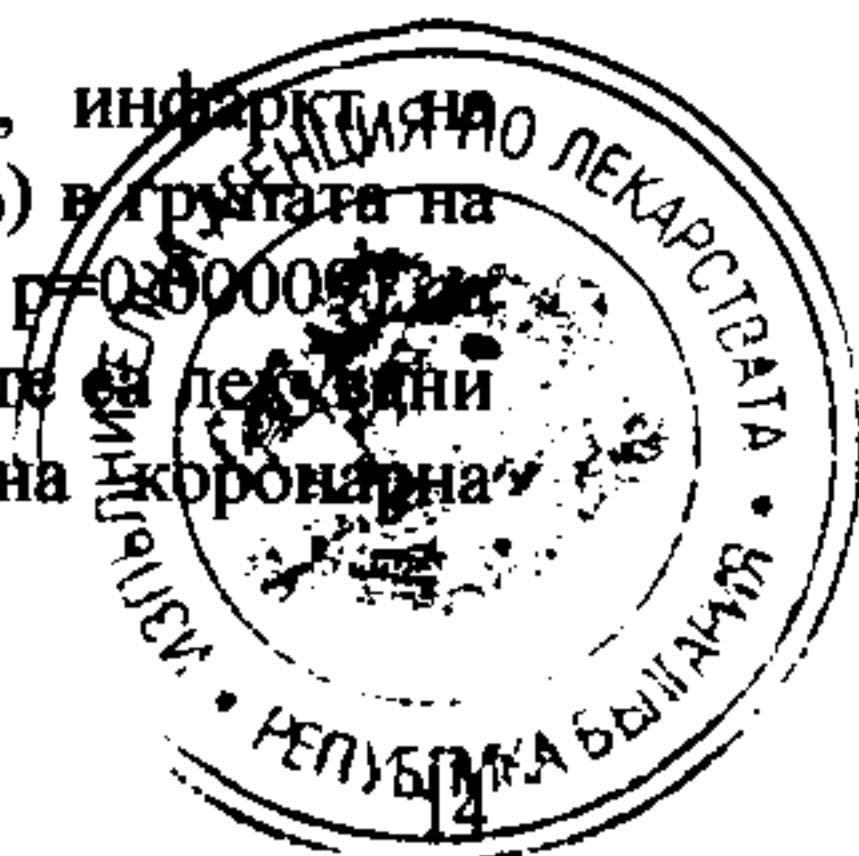
В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p = 0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика 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 ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

Остър коронарен синдром

В проучването CURE са участвали 12 562 пациента с остър коронарен синдром без ST елевации (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълни) и представяне на появата на най-скорошния епизод на болка в гърдите или симптоми, съответстващи на исхемия в рамките на 24 часа. Изискването е било пациентите или да имат скорошни ЕКГ промени съвместими с нова исхемия, или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T с повишение най-малко два пъти нормалните горни граници. Пациентите са били рандомизирани на клопидогрел (300 mg насищаща дози, последвана от 75 mg дневно, N=6,259) или плацебо (N=6,303), и двете приемани в комбинация с ацетилсалицилова киселина (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани в продължение на най-много една година. При проучването CURE 823 (6.6%) пациента са получавали едновременно терапия с GРІІb/ІІІа рецепторен антагонист. Хепарини са приемани при повече от 90% от пациентите, а относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е повлияна значимо от едновременното лечение с хепарин.

Броят на пациентите с първична крайна точка (сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда и инсулт) е 582 582 (9.3%) в групата на клопидогрел и 719 (11.4%) в групата на плацебо, или 20% намаление на относителния риск (95% CI от 10%-28%; $p=0,00009$). В клопидогрел групата (17% намаление на относителния риск, когато пациентите са лекувани консервативно, 29% - когато са претърпели перкутанна транслуминална коронарна



ангиопластика с или без стент и 10% - когато им е направен байпас на коронарната артерия). Нови сърдечно-съдови събития (първична крайна точка) се били предотвратени, като относителният риск е намалял 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), по време на респективно 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечния интервал на проучването. По този начин след третия месец от лечението ползата, наблюдавана при клопидогрел + ацетилсалицилова киселина, не се увеличава, докато рискът от кръвоизлив се запазва (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел при проучването CURE се асоциира с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) и GПb/IIIa инхибитори (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

Броят на пациентите, изпитали едновременна първична крайна точка (сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или рефрактерна исхемия) е бил 1 035 (16.5%) при клопидогрел групата и 1 187 (18.8%) при плацебо групата, а намалението на относителния риск е 14% (95% CI от 6%-21%, $p=0.0005$) за клопидогрел групата. Тази полза се дължи основно на статистически значимото намаление на инцидентите с инфаркт на миокарда (287 (4.6%) при клопидогрел групата и 363 (5.8%) при плацебо групата). Не е наблюдаван ефект върху честотата на повторна хоспитализация при нестабилна стенокардия.

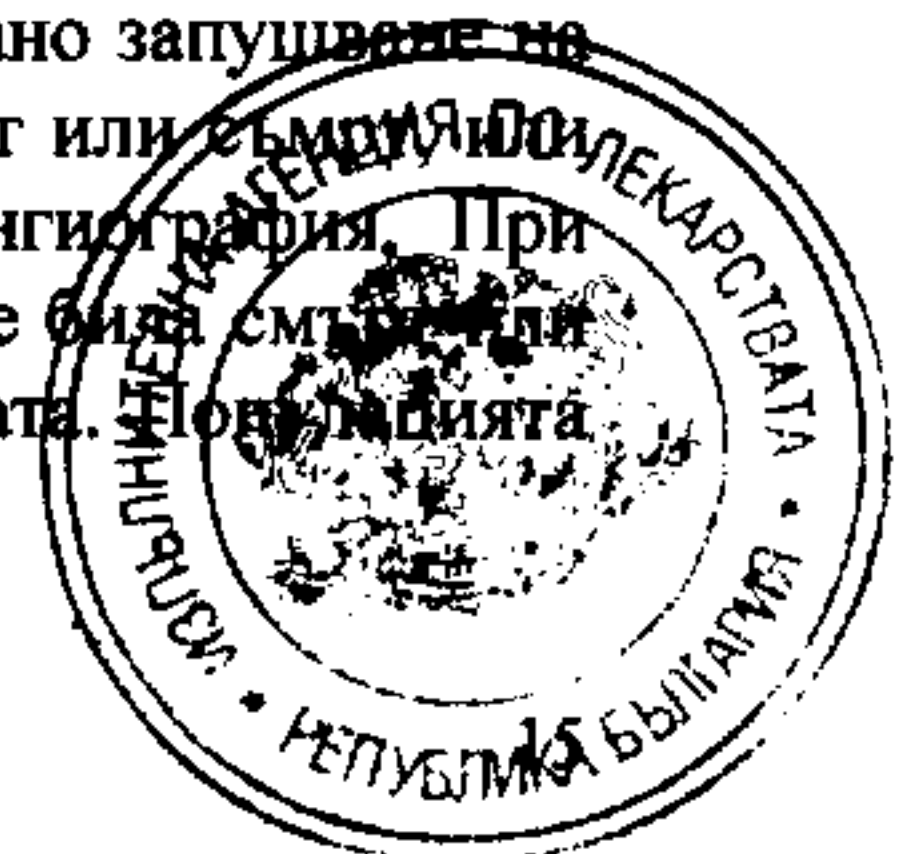
Резултатите, получени при популации с различни характеристики (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълни, ниски до високи нива на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) са отговаряли на резултатите от първичния анализ. В частност, при пост-специални анализи при 2 173 пациенти (17% от общата популация в изследването CURE), които са претърпели поставяне на стент, данните показват, че клопидогрел в сравнение с плацебо, демонстрира значим RRR от 26.2%, даващ предимство на клопидогрел при едновременните първични крайни точки (сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда, инсулт), а също и значим RRR от 23.9% при вторични едновременни първични крайни точки (сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда, инсулт и рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не предизвиква съществени притеснения. По този начин резултатите от тази подгрупа съвпадат с общите резултати от проучването.

Ползите, наблюдавани при клопидогрел са независими от тези при другите интензивни и дългосрочни терапии (като хепарин/LMWH, GПb/IIIa антагонисти, понижаващите липидите лекарствени продукти, бета-блокери и ACE-инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е наблюдавана независимо от дозата на ацетилсалицилова киселина (75 mg-325 mg веднъж дневно).

Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента

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

В проучването CLARITY са включени 3 491 пациента с представяне на първите симптоми на инфаркт на миокарда с ST елевации в рамките на 12 часа и планирана тромболитична терапия. Пациентите са приемали клопидогрел (300 mg насищаща доза, последвана от 75 mg дневно, $n=1 752$) или плацебо ($n=1 739$), и двете в комбинация с ацетилсалицилова киселина (150 до 325 mg насищаща доза, последвана от 75 до 162 mg дневно), фибринолитичен агент, и, при необходимост, хепарин. Пациентите са били проследявани в рамките на 30 дни. Първичната крайна точка е била появата на комбинирано запушване на артериите при ангиограма, предхождаща изписването, свързано с инфаркт или смърт, или повтарящ се инфаркт на миокарда преди извършване на коронарна ангиография. При пациенти, които не са претърпели ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повтарящ се инфаркт на миокарда до Ден 8 или до изписване от болницата. Популацията



пациенти е включвала 19.7% жени и 29.2% пациенти над 65-годишна възраст. Общо 99.7% от пациентите са получавали 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%) от пациентите в клопидогрел групата и 21.7% в плацебо групата са достигнали първична крайна точка, като са показали 6.7% абсолютно намаление и 36% намаление на шансовете в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0.0001$), свързано основно с намаляване на запушването на артериите във връзка с инфаркт. Тази полза се наблюдава при всички предварително обособени подгрупи, включително подгрупите по възраст и пол, място на инфаркт и вид фибринолитик или хепарин, който е използван.

Подгрупов анализ на CLARITY PCI включва 1 863 пациенти със STEMI, подложени на PCI. Пациентите, получаващи 300 mg натоварваща доза (LD) клопидогрел ($n=933$), са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, MI или инсулт след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо ($n=930$) (3,6% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 6,2% с плацебо, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p=0,008$). Пациентите, получаващи 300 mg LD клопидогрел, са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, MI или инсулт до 30 дни след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо (7,5% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 12,0% с плацебо, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p=0,001$). Въпреки това, когато се оценява в общата популация на проучването CLARITY, тази съставна крайна точка не е статистически значима като вторична крайна точка. Не се наблюдава значима разлика в честотата на голямо или малко кървене между двете лечения (2,0% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 1,9% с плацебо, $p>0,99$). Резултатите от този анализ подкрепят ранното използване на натоварваща доза клопидогрел при STEMI и стратегията за рутинно предварително лечение с клопидогрел при пациенти, подложени на PCI.

В 2 x 2 проучването с факторна структура COMMIT са включени 45 852 пациенти с представяне на първите симптоми на подозиран инфаркт на миокарда със съпътстващи ЕКГ промени (ST елевации, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на 24 часа. Пациентите са получавали клопидогрел (75mg/дневно, $n=22\ 961$) или плацебо ($n=22\ 891$) в комбинация с ацетилсалицилова киселина в продължение на 28 дни или до изписване от болницата. Едновременните първични крайни точки са били инфаркт по каквато и да е причина и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията, която е включена се състои от 27.8% жени, 58.4% пациенти ≥ 60 годишна възраст (25% ≥ 70 години) и 54.5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт поради каквато и да е причина със 7% ($p=0.029$) и относителния риск от комбинация от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p=0.002$), които представляват абсолютно намаление съответно от 0.5% и 0.9%. Тази полза е наблюдавана и при възраст, пол, употреба или не употреба на фибринолитици, и е била наблюдавана най-рано на 24 час.

Клопидогрел 600 mg натоварваща доза при пациенти с остър коронарен синдром, подложени на PCI

CURRENT-OASIS-7 (Клопидогрел и аспирин, използвани в оптимална доза за намаляване на повтарящите се събития Седми регистър за оценка на стратегиите при исхемични синдроми - *Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Това рандомизирано факториално проучване включва 25 086 лица с остър коронарен синдром (ОКС), предвидени за ранна PCI. Пациентите са рандомизирани на двойна доза (600 mg на ден 1, след това 150 mg на дни 2-7, след това 75 mg дневно) спрямо стандартна доза (300 mg на ден 1, след това 75 mg дневно) клопидогрел и висока доза (300-100 mg дневно) спрямо ниска доза (75-100 mg дневно) АСК. Включените 24 835 пациенти с ОКС са



подложени на коронарна ангиография и на 17 263 е проведена PCI. При 17 263 пациенти, получаващи лечение чрез PCI, в сравнение със стандартната доза, двойната доза клопидогрел намалява честотата на първичната крайна точка (3,9% срещу 4,5% коригиран HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, p=0,039) и значително намалява тромбозата на стента (1,6% срещу 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55 0,85; p=0,001). Голямото кървене е по-често при двойната доза, отколкото при стандартна доза клопидогрел (1,6% срещу 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, p=0,009). В това проучване натоварващата доза клопидогрел 600 mg е показала сходна ефикасност при пациенти на възраст ≥ 75 години и пациенти на възраст < 75 години.

ARMYDA-6 MI (Антиагрегантна терапия за намаляване на увреждането на миокарда по време на ангиопластика - миокарден инфаркт - *The Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Това рандомизирано, проспективно, международно, многоцентрово проучване оценява предварителното лечение с 600 mg спрямо 300 mg клопидогрел LD в условията на спешна PCI за STEMI. Пациентите са получавали клопидогрел 600 mg LD (n=103) или клопидогрел 300 mg LD (n=98) преди PCI, след което са им предписани 75 mg/ден от деня след PCI до 1 година. Пациентите, получаващи 600 mg LD клопидогрел, имат значително намален размер на инфаркта в сравнение с тези, получаващи 300 mg LD. Налице е по-ниска честота на TIMI степен < 3 след PCI при 600 mg LD (5,8% спрямо 16,3%, p=0,031), подобрена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) при изписване ($52,1 \pm 9,5\%$ спрямо $48,8 \pm 11,3\%$, p=0,026) и по-малко големи нежелани сърдечно-съдови събития на ден 30 (5,8% спрямо 15%, p=0,049). Не се наблюдава увеличение на кървенето или усложнения на съдовия достъп (вторични крайни точки на ден 30).

HORIZONS-AMI (Хармонизиране на резултатите от реваскуларизация и стентове при остър миокарден инфаркт - *Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Това проучване – post-hoc анализ е проведено, за да се оцени дали LD 600 mg клопидогрел осигурява по-бързо и по-силно инхибиране на активирането на тромбоцитите. Анализът изследва въздействието на LD 600 mg в сравнение с 300 mg върху 30-дневните клинични резултати при 3 311 пациенти от основното изпитване (n=1 153; 300 mg LD група; n=2 158; 600 mg LD група) преди сърдечна катетеризация, последвана от доза 75 mg/ден за ≥ 6 месеца след изписването. Резултатите показват значително по-ниски 30-дневни некоригирани нива на смъртност (1,9% спрямо 3,1%, p=0,03), повторен инфаркт (1,3% спрямо 2,3%, p=0,02) и дефинитивна или вероятна тромбоза на стента (1,7% спрямо 2,8%, p=0,04) с 600 mg LD без по-висока честота на кървене. При мултивариантен анализ, LD 600 mg е независим предиктор на по-ниски нива на големи нежелани сърдечни събития на ден 30 (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], p=0,04). Честотата на голямо кървене (несвързано с CABG) е 6,1% в групата с 600 mg LD и 9,4% в групата с 300 mg LD (p=0,0005). Честотата на малко кървене е 11,3% в групата с 600 mg LD и 13, % в групата с 300 mg LD (p=0,03).

Дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел при пациенти със STEMI след PCI

CREDO (Клопидогрел за намаляване на нежеланите събития по време на наблюдение - *Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено в Съединените щати и Канада, за да се оцени ползата от дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел след PCI. 2 116 пациенти са рандомизирани да получават LD 300 mg клопидогрел (n=1 053) или плацебо (n=1 063) 3 до 24 часа преди PCI. Всички пациенти са получавали и 325 mg аспирин. След интервенцията всички пациенти са получавали клопидогрел 75 mg/ден до ден 28 и в двете групи. От Ден 29 до 12 месеца пациентите в групата с клопидогрел са получавали 75 mg/ден клопидогрел, а в контролната група са получавали плацебо. И двете групи са получавали АСК по време на проучването (325 mg/ден). След 1 година е наблюдавано значително намаляване на комбинацията от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт с клопидогрел (26,9% относително намаление, 95% CI: 18,8-35,0%).



CI: 3,9%-44,4%; $p=0,02$; абсолютно намаление 3%) в сравнение с плацебо. Не е наблюдавано значително увеличение на честотата на голямо кървене (8,8% с клопидогрел спрямо 6,7% с плацебо, $p=0,07$) или малко кървене (5,3% с клопидогрел спрямо 5,6% с плацебо, $p=0,84$) на 1 година. Основното заключение на това проучване е, че продължаването на клопидогрел и АСК за поне 1 година води до статистически и клинично значимо намаляване на големите тромботични събития. __

EXCELLENT (Ефикасност на Xience/Promus спрямо Cypher за намаляване на късната загуба след стентирание - *Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)
Това проспективно, отворено, рандомизирано проучване е проведено в Корея, за да се оцени дали 6-месечната двойна антиагрегантна терапия (DAPT) е неинфериорна (не по-малко ефективна) от 12-месечната DAPT след имплантиране на стентове, отделящи лекарство. Проучването включва 1 443 пациенти, подложени на имплантация, които са рандомизирани да получават 6-месечен DAPT (АСК 100-200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеца и след това само АСК до 12 месеца) или 12-месечен DAPT (АСА 100 – 200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеца). Не е наблюдавана значителна разлика в честотата на недостатъчност на таргетен съд (съвкупност от сърдечна смърт, МІ или реваскуларизация на таргетен съд), която е първична крайна точка между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86 $p=0,60$). Също така проучването не показва значителна разлика в крайната точка за безопасност (съвкупност от смърт, инфаркт на миокарда, инсулт, тромбоза на стент или голямо кървене по TIMI) между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64-2,06; $p=0,64$). Основното заключение на това проучване е, че 6-месечната DAPT е не по-малко ефективна от 12-месечната DAPT по отношение на риска от недостатъчност на таргетен съд.

Деескалация на P2Y12 рецепторни инхибитори при остър коронарен синдром

Преминаването от по-мошен P2Y12 рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при остър коронарен синдром (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-мошните 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 - МІ 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 (posthoc) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мошните 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 изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от перкутанна коронарна интервенция (PCI). Пациентите на аспирин и по-мошен 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 с МІ с ST елевация (STEMI) или без ST елевация (NSTEMI), или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=323) или 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 сърдечно-съдова 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 2610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ ден (Дни 0-14) ($n = 1306$), или празугрел 5 или 10 mg/ ден (Дни 0-7), след което са деескалрани 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 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 ескалрани обратно на празугрел 5 или 10 mg/ ден на 11,5 месеца; ако HPR е <46 единици, пациентите са продължили клопидогрел 75 mg/ ден за 11,5 месеца. Следователно, водещата група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) и клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечно-съдова 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 (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 на 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, спонсорирани 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 неинвалтиращи мозъчносъдови събития - Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non- disabling Cerebrovascular Events)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано изпитване включва 5 170 пациенти от Китай с остра TIA (ABCD2 оценка ≥ 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 оценка ≥ 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	No. на събитията		
		Общо	1 ^{ва} седмица	2 ^{ра} седмица
Големи исхемични	ASA (n=5,035)	458	330	36
	CLP+ASA(n=5,016)	328	217	30



събития	Разлика	130	113	6	7
Голям кръвоизлив	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(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, двойносляпо, 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.

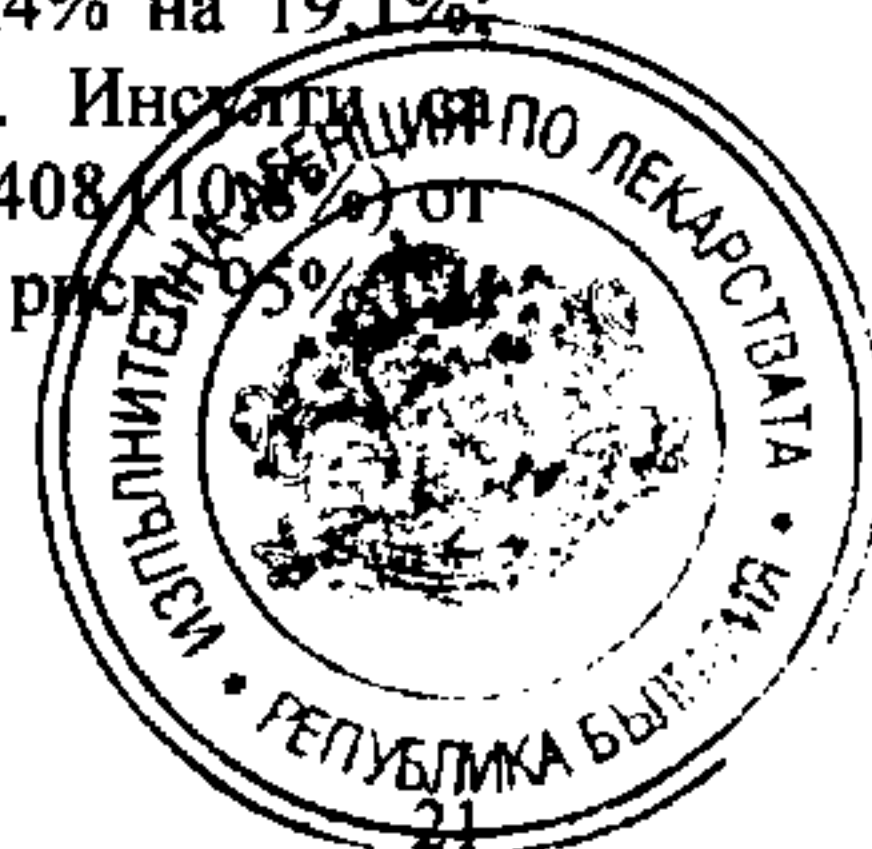
Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE, са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст ≥ 75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет, изискващ лечение, или доказан прекаран инфаркт на миокарда, 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 $< 50 \times 10^9/l$), 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% АСЕ-инхибитори, и 25,4% статини.

Броят на пациентите, които са достигнали първичната крайна точка (време до първа поява на инсулт, инфаркт на миокарда, 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 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 (PICOLO), 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 μ M АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/дневно.

В рандомизирано двойносляпо, 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) (вижте 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. Основният пик на плазмените нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпва 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 метаболитизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел 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.

Стах на активния метаболите два пъти по-висок след единична натоварваща доза от 300 mg клопидогрел отколкото след четири дни при поддържащата доза от 75 mg. Стах се проявява приблизително 30 до 60 минути след прием.

Елиминиране

След перорален прием на маркиран с ¹⁴C 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 участва във формирането на активния метаболит и на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени при *ex vivo* проучвания 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 са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от алелите с намалена функция при бялата раса (85%) и азиатците (99%). Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм са по-чести и включват CYP2C19*4, *5, *6,*7 и *8. Пациентите с лош метаболизиращ статус ще притежават 2 от алелите за загуба на функции, посочени по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 генотипове метаболизатори са приблизително 2% от бялата раса, 4% от черната раса и 14% от китайците. Налични са тестове, с които да се определи CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави субекти, по 10 от всяка CYP2C19 метаболизираща група (със свръхбърз, екстензивен, междинен и слаб метаболизъм) е оценило фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при дози от 300 mg, последвани от 75 mg дневно и 600 mg, последвани от 150 mg, всяко от които за период от общо 5 дни (стабилна фаза). Не са наблюдавани съществени различия при експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между пациентите със свръхбърз, екстензивен и междинен метаболизъм. При пациентите със слаб метаболизъм експозицията на активния метаболит е намалена с 63 – 71% в сравнение с екстензивните метаболизатори. След режим на дозиране 300 mg/ 75 mg антитромбоцитните отговори са намалени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μM ADP) от 24% (24 часа) и 37% (Ден 5) в сравнение с IPA от 39% (24 часа) и 58% (Ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37% (24 часа) и 60% (Ден 5) при междинните метаболизатори. Когато слабите метаболизатори са получавали 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е била по-висока отколкото при режим на дозиране 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32% (24 часа) и 61% (Ден 5), които са по-високи нива от тези при слабите метаболизатори, получаващи 300 mg/75 mg и са били сходни с другите групи CYP2C19 метаболизатори, приемащи 300 mg/75 mg. При резултатите от клиничните проучвания не е установена подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти.

Съобразно горните резултати, в мета-анализ, включващ 6 проучвания от 335 субекти, лекувани с клопидогрел в стабилна фаза е показано, че експозицията на активния метаболит е намалена с 28% за междинните метаболизатори и 72% от слабите метаболизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μM ADP) е намалено с разлики в IPA от 20% и 21.4% респективно в сравнение с екстензивните метаболизатори.



Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничните резултати при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценено в проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания. Съществуват няколко ретроспективни анализи, които оценяват този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има генотипни резултати: 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.

При TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) в комбинираната група със статут на междинни или слаби метаболитори има по-висока честота на сърдечно-съдови събития (смърт, инфаркт на миокарда и инсулт) или стент тромбоза в сравнение с екстензивните метаболитори.

При CHARISMA и едно от кохортните проучвания (Simon) е наблюдавана повишена честота на събития само при слабите метаболитори в сравнение с екстензивните метаболитори.

При CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на събитията въз основа на метаболиторния статус.

Никой от тези анализи не е с достатъчен обем, за да установи разликите в последствията при слабите метаболитори.

Специални популации

Фармакокинетиката на активният метаболит на клопидогрел не е позната при тези специални популации.

Бъбречни нарушения

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.

Чернодробни нарушения

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно нарушение, 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 терапевтичната доза при хора, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболитизиращи 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 по-висока доза от терапевтичната при хора).

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 кърмещи 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, безводна
Микрокристална целулоза
Кросповидон тип А
Глицеролов дибехенат
Талк

Обвивка:

Поливинилов алкохол
Талк
Макрогол 3350
Лецитин (соево масло) (E322)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Опаковка с PVC/PE/PVDC-алуминиеви блистери: 1 година

Опаковка с блистери от алуминий/алуминий и контейнери за таблетки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковка с PVC/PE/PVDC-алуминиеви блистери: да се съхранява под 25°C.

Опаковка с блистери от алуминий/алуминий и контейнери за таблетки: да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от PVC/PE/PVDC-Aluminium или алуминий/алуминий.

Контейнери с таблетки (HDPE), затворени с капачка от LDPE с пръстен за защита от отваряне и сушител (силикагел).



Брой в опаковка:

Блистери: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 таблетки.

Контейнери с таблетки: 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos str, P.O. Box 51409, Limassol, CY 3505, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20100691

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

Дата на първо разрешение: 25 октомври 2010 г.

Дата на последно подновяване: 03 декември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2023

