

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел Актавис 75 mg филмирани таблетки
Clopidogrel Actavis 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,86 mg клопидогрел бисулфат, еквивалентни на 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*).

Помощни вещества с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 9 mm, с гравирано "Г" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

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

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

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

За повече информация вижте точка 5.1.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинираното лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да продължи не по-малко от 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).

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

Ако е пропусната доза:

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

Педиатрична популация

Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения, свързани с ефикасността (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

За перорално приложение

Може да се прилага със или без храна.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към соево масло, фъстъчено масло или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене, като например пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кървене или хематологични нежелани лекарствени реакции, по време на лечението при поява на клинични симптоми, насочващи към кървене незабавно трябва да се определи броят на кръвните клетки и/или да се проведат други подходящи изследвания (вж. точка 4.8). Както и при други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага внимателно при пациенти, при които съществува риск от усилено кървене при травма, операция или други патологични състояния и при пациенти, провеждащи лечение с АСК, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства, включително Cox-2 инхибитори или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат проследени внимателно за признаци на кървене, в това число окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или операции. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензитета на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, приложението на клопидогрел трябва да бъде преустановено 7 дни преди операцията. 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 внимателно при пациенти, които имат лезии със склонност към кървене (особено стомашно-чревни и вътречрни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че когато приемат клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното и те трябва да информират лекаря си за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Много рядко има съобщения за тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена от неврологични находки, бъбречна дисфункция или с повишена температура. ТТП е потенциално фатално състояние, изискващо своевременно лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

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

Неотдавнашен исхемичен инсулт

Предвид липсата на данни, клопидогрел не се препоръчва през първите 7 дни след остър исхемичен инсулт.



Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Субстрати на CYP2C8

Изисква се повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Кръстосани реакции между тиенопиридините

Поради докладвани кръстосани реакции между тиенопиридините, на пациентите трябва да бъде снета анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридины (напр. клопидогрел, тиклопидин, празугрел), (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да предизвикат леки до тежко изразени алергични реакции, като обрив, ангиоедем, или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които преди са имали свръхчувствителност към някой тиенопиридин трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението за поява на алергични и/или хематологични реакции. При тях съществува повишен риск от поява на същите или други реакции към други тиенопиридины. Препоръчва се пациентите с установена алергия към тиенопиридины по време на лечение с клопидогрел да се наблюдават за симптоми на свръхчувствителност към клопидогрел.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит с клопидогрел при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно, клопидогрел трябва да се използва внимателно при такива пациенти (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Опитът е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. Поради това, клопидогрел трябва да се използва внимателно при тази популация (вж. точка 4.2).

Помощни вещества:

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Лецитин

Клопидогрел Актавис съдържа лецитин (соево масло). Пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя, не трябва да приемат това лекарство.

Опаковката за таблетки съдържа влагоабсорбиращо вещество, което не трябва да се поглъща.



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 възможността за адитивно действие. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва да се прилага внимателно при пациенти, които приемат едновременно гликопротеин 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 два пъти дневно за един ден, обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да се извършва 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, проведено със здрави индивиди, приложението на клопидогрел не изисква промяна в дозата на прилагания хепарин, нито променя ефекта на хепарина върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин няма ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикана от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Поради това, едновременната им употреба трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността от едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или нефибринови специфични тромболитични средства и хепарин е оценена при пациенти с остър инфаркт на миокарда. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с тази, наблюдавана при едновременното приложение на тромболитични средства и хепарин с АСК (вж. точка 4.8).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултната гастроинтестинална кръвозагуба. Поради липсата на проучвания върху взаимодействията с други НСПВС, обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от гастроинтестинално кървене при всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително Cox-2 инхибитори и клопидогрел, трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

SSRIs: тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, едновременното приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да се извършва с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение:

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



това взаимодействие не е изяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или средно силни CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които са мощни или умерени инхибитори на CYP2C19 са 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 взаимодейства по подобен начин с клопидогрел.

Противоречиви данни относно клиничните последствия от това фармакокинетично (PK)/фармакодинамично (PD) взаимодействие, по отношение на големи сърдечно-съдови инциденти, са докладвани в обсервационни и клинични проучвания. Като превантивна мярка, едновременната употреба на омепразол или езомепразол трябва да се избягва (вж. точка 4.4.).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или лансопразол.

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

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност, като например H₂ блокери или антиацидите оказват влияние върху 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 да се проучат потенциалните фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други едновременно приемани лекарствени продукти, са проведени значителен брой други клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия при едновременното прилагане на клопидогрел с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Освен това, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително от едновременното приложение с фенотропил или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременното приложение с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

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



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

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия, представена по-горе, проучвания върху взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други обичайно използвани лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клинични изпитвания с клопидогрел, обаче, са получавали множество лекарствени продукти като съпътстващо лечение, в това число диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, продукти, понижаващи нивото на холестерола, коронарни вазодилататори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GPIIb/IIIa антагонисти, без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Проучванията върху животни не показват преки или непреки увреждащи ефекти върху бременността, ембрионално/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж.точка 5.3).

Кърмене

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

Фертилитет

При проучвания върху животни не е установено влияние на клопидогрел по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 44 000 пациенти, участвали в клинични проучвания, включително над 12 000 пациенти, лекувани в продължение на година или повече. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от



възрастта, пола и расата. По-долу са описани клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A. В допълнение към опита от клиничните проучвания, има спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции.

Кървенето е най-често докладваната реакция както при клинични проучвания, така и от постмаркетинговия опит и се съобщава най-често през първия месец от лечението.

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

В проучването CURE, не се наблюдава по-висока честота на масивно кървене при клопидогрел+АСК през първите 7 дни след операция за поставяне на коронарен байпас при пациенти, преустановили лечението си повече от 5 дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в петте дни преди коронарния байпас, процентът е бил 9,6 % при клопидогрел+АСК, и 6,3 % при плацебо+АСК.

В проучването CLARITY се наблюдава общо увеличение на кървенето в групата на клопидогрел плюс АСК в сравнение с групата на плацебо плюс АСК. Честотата на масивното кървене в двете групи е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристиките на изходното ниво и по вида на фибринолитично и хепариново лечение.

В проучването COMMIT, общата честота на нецеребралното масивно кървене или церебралното кървене е ниска и сходна и в 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 предимно от екстракраниален произход в двете групи (5,3 % в групата на клопидогрел + АСК, 3,5 % в групата на плацебо + АСК), основно от гастроинтестиналния 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 (0,8 % и 0,6 %, респективно) между двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу в таблицата. Тяхната честота е определена при използване 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 (не може да бъде оценена от наличните данни)

Във всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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



				тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина/алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактоидни реакции, лекарствена алергична кръстосана реактивност между тиенопиридините (като тиклопидин, празугрел) (вж. 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, парастезия, замайване		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Очно кървене (на конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония,
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епитаксис			Кръвоизливи в респираторния тракт (хемоптиза, белодробен кръвоизлив), бронхоспазм, интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кръвоизлив, диария, болки в областта на корема, диспепсия	Стомашна и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеално кървене	Стомашно-чревно и ретроперитонеално кървене с фатален изход, панкреатит, колит (включително улцеративен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепатобилиарни				Остра чернодробна



нарушения				недостатъчност, хепатит, отклонени стойности на чернодробните функционални изследвания
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, пруритус, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), ангиоедем, синдром на лекарствено индуцирана 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				Мускулно-скелетни кръвоизливи (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на инжектирането			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Информация, отнасяща се за клопидогрел с "неизвестна честота".

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи усложнения, свързани с кървенето. При поява на кървене, трябва да се приложи подходящо лечение. Не е открит антидот на фармакологичното действие 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, с изключение на хепарин. Код на АТС: B01AC 04.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от метаболитите на който е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от ензимите CYP450 за да се произведе активния метаболит, който инхибира агрегацията на тромбоцитите. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му рецептор P2Y₁₂ и последващото АДФ-медирирано активиране на комплекса гликопротеин GPIIb/IIIa, като по този начин потиска тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, тромбоцитите, които са повлияни при експозицията остават засегнати до края на съществуването си (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната им функция се наблюдава при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти, различни от АДФ също се потиска чрез блокиране на засилената тромбоцитна активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се формира от ензимите CYP450, някои от които са полиморфни или подлежат на инхибиране от други лекарства, адекватна тромбоцитна агрегация няма да се наблюдава при всички пациенти.

Фармакодинамични ефекти

Многократни дози от 75 mg дневно предизвикват значимо потискане на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден; тя прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3-тия и 7-ия ден. При стационарно състояние, средното ниво на инхибиция, достигнато при доза от 75 mg дневно, е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възстановяват до изходните стойности, обикновено 5 дни след преустановяване на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са оценени в 4 двойно-слепи проучвания, включващи над 88 000 пациенти: проучване CAPRIE, сравняващо клопидогрел и АСК, и проучвания CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A сравняващи клопидогрел и плацебо, като и двата лекарствени продукта са приложени в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Наскоро прекаран инфаркт на миокарда (ИМ), наскоро прекаран инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациенти с атеротромбоза, проявена с наскоро прекаран инфаркт на миокарда (< 35 дни), наскоро прекаран исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или установена периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК дневно и са наблюдавани за 1 до 3 години. В подгрупата с ИМ, повечето пациенти са получавали АСК през първите няколко дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително понижава честотата на нови исхемични инциденти (комбиниран краен резултат, включващ инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт или съдова смърт) в



сравнение с АСК. При анализ от типа „intention to treat”, са наблюдавани 939 инцидента в групата на клопидогрел и 1 020 инцидента в групата на АСК (намаляване на относителния риск (relative risk reduction - RRR) с 8,7 %, 95% CI: 0,2 до 16,4; $p = 0,045$), което означава, че на всеки 1 000 пациента, лекувани в продължение на 2 години, при 10 (CI: 0 до 20) от тях са предотвратени нови исхемични инциденти. Анализът на общата смъртност като вторичен краен резултат не показва значима разлика между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6,0 %).

В подгруповия анализ въз основа на състоянието (инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт и периферна артериална болест) най-благоприятен ефект от приложението на клопидогрел се наблюдава при пациенти с диагноза ПАБ, особено при тези, които са с анамнеза и за инфаркт на миокарда ($p = 0,003$; RRR = 23,7 %; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб, който не се различава съществено от ефекта на АСК, при пациенти с инсулт (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 до 18,7; $p = 0,258$). При пациентите, включени в изследването единствено въз основа на наскоро прекаран инфаркт на миокарда, клопидогрел е по-слабо ефективен, но без статистически значима разлика от АСК (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 до 11,7; $p = 0,639$). И като допълнение, подгруповият анализ във възрастовата група показва, че ползата от приложението на клопидогрел при пациенти над 75-години е по-малка, отколкото наблюдаваната при пациенти ≤ 75 години.

Тъй като проучването CAPRIE няма възможност да оцени ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в намаляване на относителния риск при квалифицираните състояния са реални или са случаен резултат.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец) и с представен, в рамките на 24 часа, последен епизод на гръдна болка или симптоми, съответстващи на исхемия. Пациентите отговарят на изискването да имат или ЕКГ промени, съответстващи на новопоявила се исхемия, или повишени стойности на сърдечните ензими, или на тропонин I или T поне два пъти по-високи от горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани да приемат клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, $N = 6\,259$) или плацебо ($N = 6\,303$), и двата продукта, приемани в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и с други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти са получили и съпътстващо лечение с GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин са прилага при над 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо подгрупите не е била значимо повлияна от съпътстващата терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния, отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (СС смърт), миокарден инфаркт (МИ) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на третираните с клопидогрел и 719 (11,4 %) в групата на третираните с плацебо, което представлява редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10%-28 %; $P = 0,00009$) за групата на клопидогрел (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % - при извършена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент, и 10 % - при направен коронарен артериален байпас (CABG)). Предотвратени са нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) с редукции на относителния риск от 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 месечните интервали на проучването. Така, след третия месец на лечение благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК спира да нараства, докато рискът от хеморагия персистира (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в 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 %).



Боят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за ко-първична крайна точка (СС смърт, МИ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, с редукция на относителния риск от 14 % (95 % CI: 6 %-21 %, $p = 0,0005$) за групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на статистически значимата редукция в честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6 %) в групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) в групата на плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на повторна хоспитализация, поради нестабилна ангина пекторис.

Резултатите, получени в популациите с различни характеристики (напр. нестабилна ангина пекторис или МИ без Q-зъбец, ниски до високи нива на риска, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) са сходни с резултатите от първичните анализи. Поспециално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата популация на проучването CURE) с извършено поставяне на стент (Stent-CURE), данните показват, че в сравнение с плацебо, клопидогрел демонстрира в своя полза значимо RRR от 26,2 % относно ко-първичната крайна точка (СС смърт, МИ, мозъчен инсулт), а така също и значимо RRR от 23,9 % относно вторичната ко-първична крайна точка (СС смърт, МИ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

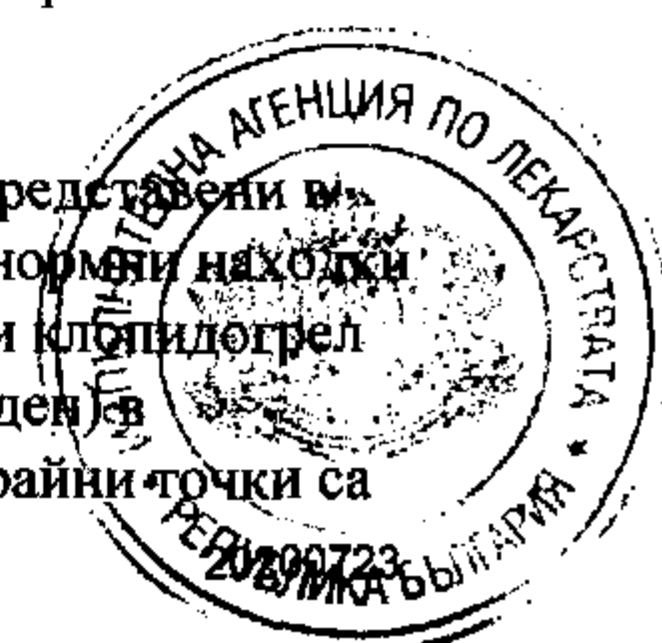
Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (напр. с хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е установена независимо от дозата на АСК (75-325 mg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

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с представено, в рамките на 12 часа, начало на МИ с ST-елевация и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са приели клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, $n = 1 752$) или плацебо ($n = 1 739$), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитик и когато е било подходящо, хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била появата на съчетанието от свързана с инфаркта запушена артерия на ангиограмата при изписване или смърт, или повторен МИ преди коронарна ангиография. При пациентите, непровели ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7 % от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, не-фибрин специфични: 31,1 %), 89,5 % - хепарин, 78,7 % - бета-блокери, 54,7 % - ACE инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15,0 %) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в групата на плацебо са достигнали до първична крайна точка, което представлява 6,7 % абсолютна редукция и 36 % относителна редукция в полза на клопидогрел (95 % CI: 24; 47%; $P < 0,001$), главно свързано с намаляването на броя на свързаните с инфаркта, запушени артерии. Тази полза е налице във всички подгрупи на пациентите, предварително определени по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично или хепариново лечение.

Проучването COMMIT с 2x2 факториален дизайн обхваща 45 852 пациенти с представени в рамките на 24 часа, начални симптоми на суспектен МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок). Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, $n = 22 961$) или плацебо ($n = 22 891$), в комбинация с АСК (162 mg/ден) в продължение на 28 дни или до изписването им от болницата. Ко-първичните крайни точки са



били смърт по всякаква причина и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8 % жени, 58,4 % пациенти ≥ 60 години (26 % ≥ 70 години) и 54,5 % пациенти, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел значително намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7 % ($p = 0,029$) и относителния риск от комбинирането на повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9 % ($p = 0,002$), което представлява абсолютна редукция съответно от 0,5 % и 0,9 %. Тази полза е налице независимо от възрастта, пола, наличието или отсъствието на фибринолитици и е наблюдавана още в първите 24 часа.

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

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

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

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

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

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

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

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



Това рандомизирано, открито 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=1306), или празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0-7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (Дни 8-14) (n=1304), в комбинация с АСК (<100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing, PFT). Пациентите, лекувани само с празугрел са продължили на празугрел в продължение на 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).

Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни проучвания 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 получават лечение с VKA поради невъзможност или нежелание.

Проучването ACTIVE-W показва, че лечението с антагонист на витамин К е по-ефективно от това с клопидогрел и АСК.

Проучването ACTIVE-A (N=7 554) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/дневно + АСК (N=3 772) с плацебо + АСК (N=3 782). Препоръчителната доза за АСК е 75 до 100 mg/дневно. Пациентите са лекувани в продължение на 5 години.

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

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити < $50 \times 10^9/l$), 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 % ACE-инхибитори, и 25,4 % статини.

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

Педиатрична популация

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (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 двойно-сляпо, проучване с паралелни групи (CLARINET) 906 педиатрични пациенти (новородени и деца), с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg ($n = 467$) или плацебо ($n = 439$) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на изпитвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88 % от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1 %] за групата на клопидогрел и 90 [20,5 %] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността при това проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени концентрации на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) се достигат приблизително 45 минути след приема. Абсорбцията е едва 50 % на база уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.



Разпределение

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

Биотрансформация

Клопидогрел се метаболизира предимно в черния дроб. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира по два главни метаболитни пътя: единият е метиран от естерази и води до хидролиза и получаване на неговото неактивно производно - карбоксилова киселина (85 % от циркулиращите метаболити) и другият е метиран от множество цитохромни ензими P450. Клопидогрел се метаболизира най-напред до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. В резултат на последващ метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел междинния метаболит се получава активен метаболит, тиолно производно на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно посредством CYP2C19 с участието на още няколко ензими на CYP, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е бил изолиран *in vitro*, се свързва с тромбоцитните рецептори бързо и необратимо, като по този начин потиска тромбоцитната агрегация.

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

Елиминиране

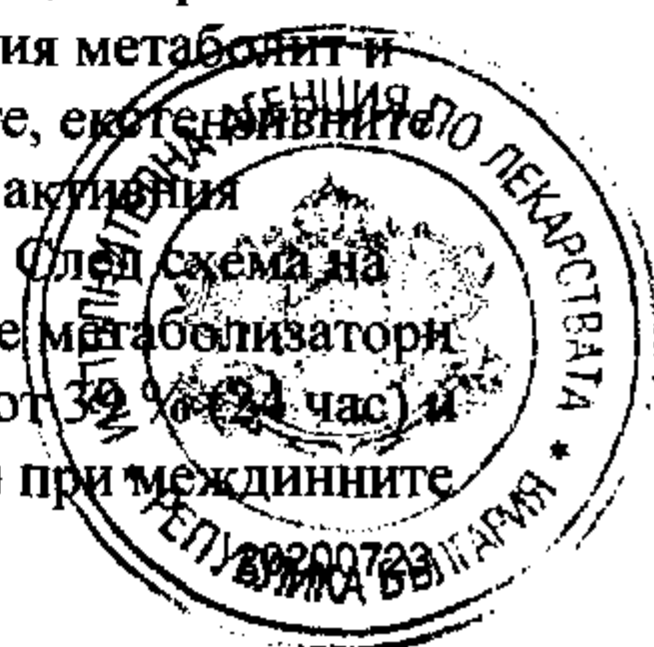
След перорална доза от ¹⁴C-маркиран клопидогрел при хора, приблизително 50% се екскретира в урината и приблизително 46 % - във фекалиите в рамките на 120-часов интервал след приема. След единична перорална доза от 75 mg, времето на полуживот на клопидогрел е приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно и многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 се включва в образуването както на активен метаболит, така и на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел и антиагрегантните му свойства, измерени чрез *ex-vivo* проби от тромбоцитни агрегати, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите 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 метаболизирани 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 метаболизирани групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните



метаболизатори. Когато слабите метаболизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

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

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

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб 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 слаби метаболизатори в сравнение с екстензивните метаболизатори.

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

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

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно, плазмените концентрации на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при индивиди с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min) потискането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25 %) от наблюдаваното при здрави индивиди, обаче, удълженото кървене е подобно на наблюдаваното при здрави индивиди, получаващи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение на това, клиничната поносимост е била добра при всички пациенти.

Чернодробно увреждане

След повтарящо се приложение на клопидогрел 75 mg дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходно с наблюдаваното при здрави индивиди. Средното удължаване на времето на кървене е било също сходно при двете групи.



Раса

Преобладаването на CYP2C19 алелите, което води до умерен и слаб метаболизъм, се различава в зависимост от раса/етнос (вж. Фармакогенетика). В литературата са налични недостатъчно данни за азиатските популации, за да може да се направи клинична оценка за влиянието на генотиповете на тази CYP върху клиничния изход от тези събития.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични проучвания с плъхове и павиани, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробните промени. Те се появяват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти прилаганите при хора, получавали клинична доза от 75 mg дневно и са следствие на ефекта върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, получавали клопидогрел в терапевтични дози. При много високи дози на клопидогрел при плъхове и павиани е отчетена и лоша стомашна поносимост (гастрит, гастрални ерозии и/или повръщане).

Няма данни за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове, при дози до 77 mg/kg дневно (което е най-малко 25 пъти по-висока доза от прилаганата при хора клинична доза от 75 mg дневно).

Клопидогрел е изследван в различни генотоксични проучвания *in vitro* и *in vivo*, и не показва генотоксична активност.

Установено е, че клопидогрел няма ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове и не е тератогенен при плъхове и зайци. Когато е прилаган на кърмещи плъхове, клопидогрел причинява леко забавяне в развитието на новородените плъхчета. Специфични фармакокинетични проучвания с изотопно маркиран клопидогрел показват, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Това е причината поради която не могат да бъдат изключени директният ефект (лека токсичност) или индиректният ефект (понижени вкусови усещания).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Лактоза

Микрокристална целулоза

Кросповидон (тип А)

Глицеролов дибехенат

Талк

Филмово покритие:

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

Опаковки с блистер от PVC/PE/PVDC-Алуминий: 1 година

Опаковки с блистер от (Алуминий / Алуминий) и опаковки за таблетки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Опаковки с блистер от PVC/PE/PVDC-Алуминий: Да се съхранява под 25°C.

Опаковки с блистер от (Алуминий / Алуминий) и опаковки за таблетки: Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки блистер от PVC/PE/PVDC-Алуминий или Алуминий / Алуминий. Опаковки за таблетки (HDPE) със спар-оп капачка (LDPE), защитена с пръстен срещу отваряне и съдържаща влагоабсорбиращо вещество (силикагел).

Видове опаковки:

Блистери по: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 таблетки.

Опаковки за таблетки: 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76 – 78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. No 20090463

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

Дата на първо разрешаване: 16. 10. 2009 г.

Дата на последно подновяване: 04.12.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

