

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОПЕЛНОВАТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение I
20090357	
Разрешение №	64719-20 16-02-2024
Вс/МА/МР -	/
Сборение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Егитромб 75 mg филмирани таблетки

Egitromb 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат).

Помощни вещества с известен ефект

Всяка филмирана таблетка съдържа 12 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, маркирани с "E 181" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторична профилактика на атеротромботични инциденти

Клопидогрел е предназначен за:

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

При пациенти с умерен до висок риск преходна исхемична атака (TIA) или лек исхемичен инсулт (IS)

Клопидогрел в комбинация с АСК е показан при:

- Възрастни пациенти с умерено до високорискова TIA (резултат ABCD²¹ ≥ 4) или лек IS (NIHSS² ≤ 3) в рамките на 24 часа от събитието TIA или IS.

¹ Възраст, кръвно налягане, клинични характеристики, продължителност и диагноза захарен диабет

² National Institutes of Health Stroke Scale



Профилактика на 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 при които има нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

При пациенти с остър коронарен синдром:

- остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg или 600 mg. Може да се обмисли натоварваща доза от 600 mg при пациенти на възраст <75 години, когато се предвижда перкутанна коронарна интервенция (вж. т. 4.4). Лечението с клопидогрел трябва да продължи с 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg – 325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК се свързват с по-голям риск от кървене, се препоръчва дозата АСК да не бъде повече от 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания подкрепят прилагане до 12 месеца, а максималната полза се проявява на третия месец (вж. т. 5.1).
 - остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента:
 - При медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия, клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg, като се започва с натоварваща доза от 300 mg в комбинация с АСК и с или без тромболитици. При пациенти на лекарствено лечение над 75-годишна възраст прилагането на клопидогрел трябва да започва без натоварваща доза. Комбинираната терапия трябва да започне възможно най-рано след проявяване на симптомите и да продължи поне четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК след тези четири седмици не е проучвана в такава ситуация (вж. т. 5.1).
 - Когато се планира перкутанна коронарна интервенция (PCI):
 - Клопидогрел трябва да се започне с натоварваща доза (loading dose) 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 ≥ 75 години 600 mg натоварваща доза трябва да се прилага с повишено внимание (вж. т. 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. т. 5.1).

Възрастни пациенти с умерено до високорискова TIA или лек IS:



Възрастни пациенти с умерено до високорискова TIA (ABCD2 резултат ≥ 4) или лек IS (NIHSS ≤ 3) трябва да получат натоварваща доза от клопидогрел 300 mg, последвана от клопидогрел 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 единична антитромбоцитна терапия.

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. т. 5.1).

Ако е пропуснат прием:

- При по-малко от 12 часа след времето за редовен прием: пациентите трябва да приемат дозата веднага, а после да приемат следващата доза в установеното време.
- При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в установеното време и не трябва да дублират дозата.

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. т. 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 за пръв път на PCI и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия:

- При пациенти ≥ 75 -годишна възраст 600 mg натоварваща доза трябва да се прилага с повишено внимание (вж. т. 4.4).

- Педиатрични пациенти

Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения относно ефикасността (вж. т. 5.1).

- Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с увреждане на бъбречната функция (вж. т. 4.4).

- Чернодробно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено тежки чернодробни заболявания, които може да имат предразположеност към кървене (вж. т. 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение

Лекарството може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества



изброени в т. 6.1.

- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Активно патологично кървене, като пептична язва или вътречерепен кръвоизлив.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риска от кървене и хематологични нежелани реакции, трябва веднага да се вземе предвид определяне на броя на кръвните клетки и/или други подходящи изследвания, винаги когато в хода на лечението се появят клинични симптоми, подсказващи кървене (вж. т. 4.8). Както и при другите антитромбоцитни агенти, клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от увеличено кървене вследствие на травма, операция или други патологични състояния, и при пациенти, подложени на лечение с АСК, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (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 (вж. т. 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. т. 4.5 и т. 4.8). Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за всякакви признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни сърдечни процедури или хирургически операции. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като това може да увеличи интензивността на кървене (вж. т. 4.5).

Ако на пациент предстои да претърпи планова операция и антитромбоцитният ефект временно не е желателен, приемът на клопидогрел трябва да бъде преустановен 7 дни преди хирургическата операция. Пациентите трябва да уведомяват лекарите и стоматолозите, че приемат клопидогрел преди да бъде насрочена каквато и да е операция и преди да бъде започнат прием на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които имат лезии със склонност към кървене (особено стомашно-чревни и вътречерепни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че кървенето може да продължава по-дълго от обичайното, когато приемат клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК) и че трябва да съобщават за всяко необичайно кървене (място или продължителност) на своя лекар.

Употребата на натоварваща доза клопидогрел от 600 mg не се препоръчва при пациенти с остър коронарен синдром с повишен сегмент ST и на 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 (ТТП)

За тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко след прилагането на клопидогрел, понякога след кратка експозиция. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена от неврологични изменения, бъбречна дисфункция или треска. ТТП е потенциално смъртоносно състояние, изискващо незабавно лечение, включително плазмафереза.



Придобита хемофилия А

Докладвана е придобита хемофилия А след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължено активирано Парциално тромбoplastиново време (aPTT), с или без кървене, трябва да се разглежда възможността за придобита хемофилия. Пациенти с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да бъдат наблюдавани и лекувани от специалист, а употребата на клопидогрел да се спре.

Скорошен исхемичен инсулт

- *Започване на терапия*
 - При остри леки IS или пациенти с умерено до високорискова TIA, двойната антитромбоцитна терапия (клопидогрел и АСК) трябва да започне не по-късно от 24 часа след началото на събитието.
 - Няма данни относно съотношението полза-риск от краткосрочната двойна антитромбоцитна терапия при остри леки IS или пациенти с умерено до високорискова TIA, с анамнеза за (нетравматичен) вътречерепен кръвоизлив.
 - При пациенти с IS, който не е лек, монотерапията с клопидогрел трябва да започне едва след първите 7 дни от събитието.
- *Пациенти с IS (NIHSS > 4), който не е лек*

Поради липсата на данни, не се препоръчва използването на двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 4.1).
- *Скорошен лек IS или умерено до високорискова TIA при пациенти, за които е показана или планирана интервенция*

Няма 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 са слаби метаболитори на CYP2C19, се образува по-малко количество на активния метаболит на клопидогрел и ефектът върху функцията на тромбоцитите е по-слаб. Има налични тестове за определяне на CYP2C19 генотипа.

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

Употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP2C19, очаквано може да доведе до повишени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и да потенцира риска от кървене. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 трябва да бъде избягвана (вж. т. 4.5)

Субстрати на CYP2C8

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

Кръстосани реакции между тиенопиридины

Пациентите трябва да бъдат оценени за анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридины (например, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) тъй като е била докладвана кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. т. 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, например обрив, ангионевротичен оток или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациентите, които са имали предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин може да са с



увеличен риск от развиване на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдаването на признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридины.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит с клопидогрел при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. т. 4.2).

Чернодробно увреждане

Опитът е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, които може да имат предразположеност към кървене. Следователно клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при такава група пациенти (вж. т. 4.2).

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Перорални антикоагуланти: едновременното прилагане на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като това може да увеличи интензивността на кървене (вж. т. 4.4). Макар че приложението на клопидогрел 75 mg дневно не променя фармакокинетиката на S-warfarin или Международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, приемащи дългосрочно лечение с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин увеличава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa: клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти приемащи едновременно инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (вж. т. 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не изменя клопидогрел-медираното инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното прилагане на 500 mg АСК два пъти дневно в продължение на един ден обаче не увеличава значително удължаването на времето на кървене, предизвикано от приема на клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, водещо до повишен риск от кървене. Следователно едновременното прилагане трябва да се предприема с повишено внимание (вж. т. 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани заедно за срок до една година (вж. т. 5.1).

Хепарин: по време на клинично изпитване, проведено със здрави участници, клопидогрел не е довел до необходимост от изменение на дозата хепарин и не промени влиянието на хепарин върху коагулацията. Съвместното прилагане на хепарин не оказва влияние върху инхибирането на тромбоцитната агрегация, предизвикана от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което води до увеличен риск от кървене. Следователно едновременното прилагане трябва да се предприема с повишено внимание (вж. т. 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременното прилагане на клопидогрел, аспирин или нефибрин специфични тромболитични средства и хепарини е оценена при пациенти с остър



миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с тази, наблюдавана когато тромболитични средства и хепарин се прилагат съвместно с АСК (вж. т. 4.8).

НСПВЛ: по време на клинично изпитване, проведено със здрави доброволци, едновременното прилагане на клопидогрел и напроксен повишава окултната стомашно-чревна загуба на кръв. Поради липса на изследвания на взаимодействието с други НСПВЛ към момента не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене при всички НСПВЛ. Следователно НСПВЛ, включително COX-2 инхибитори и клопидогрел, трябва да се прилагат съвместно с повишено внимание (вж. т. 4.4).

SSRIs: тъй като SSRIs повлияват активацията на тромбоцитите и увеличават 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 своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на този ензим, да доведе до повишени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел.

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишено ниво на активен метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което по-специално може да потенцира риска от кървене. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 трябва да бъде избягвана (вж. т. 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

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

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

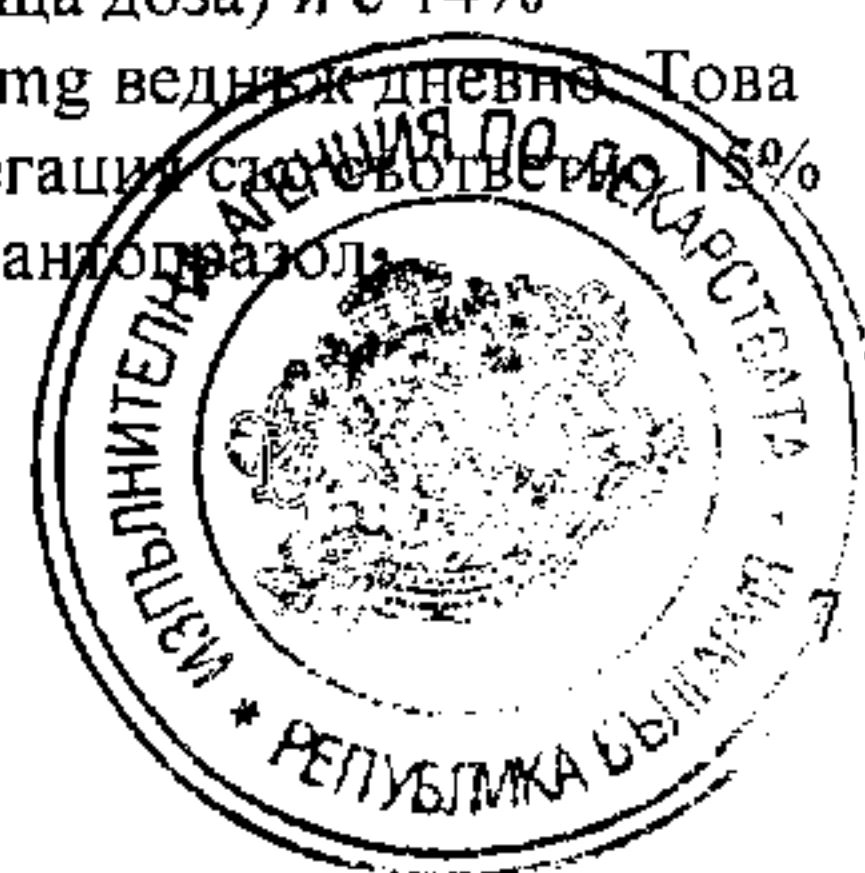
Инхибитори на протонната помпа (PPI):

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен или по същото време както клопидогрел, или с 12 часа между приложението на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (при натоварващата доза) и 40% (поддържащата доза). Намалението е свързано с 39% (натоварващата доза) и 21% (поддържащата доза) намаление на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се подобно взаимодействие на езомепразол с клопидогрел.

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

По-слабо изразени намаления на експозицията на метаболита са наблюдавани с пантопразол или лансопразол.

Плазмените нива на активния метаболит са намалени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) при едновременното приложение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с намаление на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация съответно с 15% и 11%. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага с пантопразол.



Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност, като H2 блокерите (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиацидите, повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти:

Няколко други клинични изпитвания са проведени с клопидогрел и други едновременно прилагани лекарствени продукти за проследяване на потенциала за фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е приложен съвместно с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. В допълнение, фармакодинамичната активност на клопидогрел не е значително повлияна от съвместното прилагане на фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не е изменена от едновременното прилагане на клопидогрел. Антацидите не изменят степента на абсорбиране на клопидогрел.

Данните от изпитването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C19, могат безопасно да бъдат прилагани едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8:

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

Освен описаната по-горе информация за конкретни лекарствени взаимодействия, не са извършвани изследвания на взаимодействието на клопидогрел и някои лекарствени продукти, често прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване. Въпреки това пациентите, участвали в клиничните изпитвания с клопидогрел са получили различни съпътстващи лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, ACE инхибитори, калциеви антагонисти, понижаващи холестерола средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими неблагоприятни взаимодействия.

Усилена антиретровирусна терапия (ART):

ХИВ пациентите, лекувани с усилен антиретровирусни терапии (ART), са изложени на висок риск от съдови събития. При пациенти с HIV инфекция на лечение с подсилени с ритонавир или кобицистат антиретровирусни терапии (ART) са наблюдавани значително по-ниска експозиция на активния метаболит на клопидогрел и намалена тромбоцитна инхибиция. Въпреки че не е изяснено клиничното значение на тези находки, има спонтанни съобщения за пациенти с HIV инфекция на лечение с подсилена ART, при които са възникнали събития с реоклузия след извършена деобструкция или които са имали тромботични събития по време на натоварваща схема на лечение с клопидогрел. При съпътстващо лечение с ритонавир може да се понижи експозицията на клопидогрел и средната тромбоцитна инхибиция. Поради това не е препоръчително едновременно приложение на клопидогрел с подсилени ART.

Както при другите перорални инхибитори на P2Y12, едновременното приложение на опиоидни агонисти може да забави и намали абсорбцията на клопидогрел, вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничната значимост не е известна. Помислете за използването на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи съвместно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.



Розувастатин: Доказано е, че клопидогрел повишава експозицията на пациенти на розувастатин 2 пъти (AUC) и 1,3 пъти максималната плазмена концентрация (C_{max}) след прилагане на доза от 300 mg клопидогрел и с 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C_{max} след многократно приложение на доза от 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.

Изпитванията с животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. т. 5.3).

Кърмене

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

Фертилитет

При проучвания с животни не е наблюдавано повлияване на фертилитета от клопидогрел.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не оказва влияние или оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Кървенето е най-често съобщаваната реакция, както при клиничните изпитвания, така и в периода след пускането в продажба, 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 подобна при клопидогрел и АСК.

В CURE, не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел плюс АСК през първите 7 дни след операция за поставяне на коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение на 5-те дни преди операцията за поставяне на байпас, честотата на случаи 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. Честотата на масивно кървене при групите е сходна. Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна 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%). Наблюдавани са повече случаи на 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%, съответно) между двете групи.

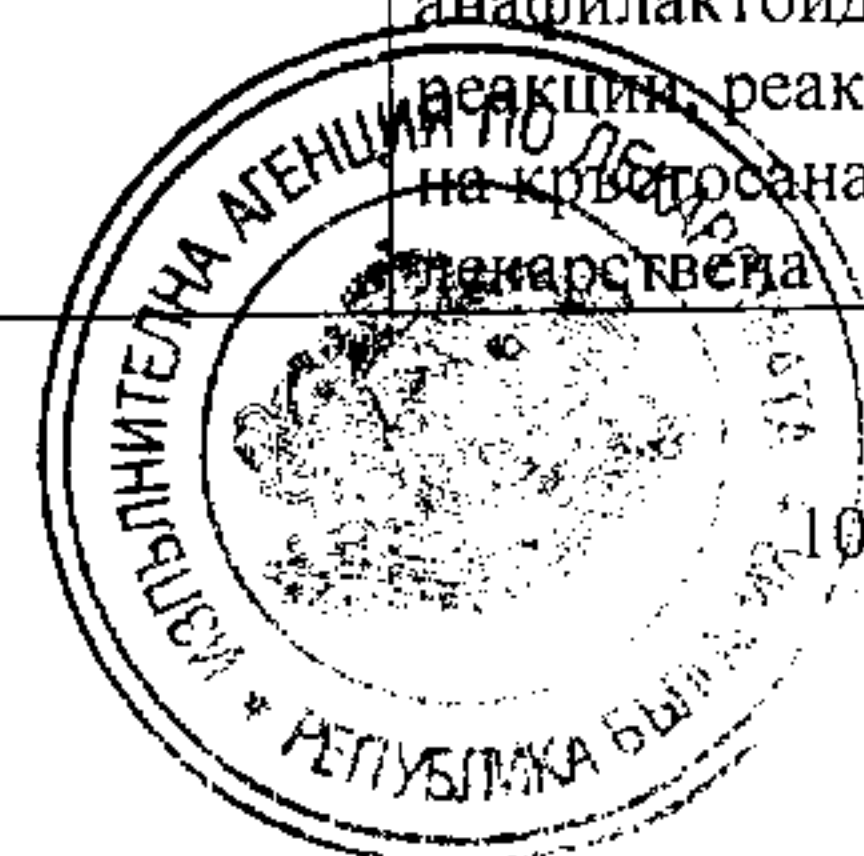
В TARDIS при пациентите със скорошен исхемичен инсулт, получаващи интензивна антиагрегантна терапия с три лекарствени продукта (АСК + клопидогрел + дипиридабол), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, настъпили по време на клиничните изпитвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната класификация: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (честота не може да бъде оценена от наличните данни).

Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

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. т. 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции, реакции на кръвотосана лекарствена



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
				свръхчувствителност между тиенопиридини (като тиклопидин, празугрел) (вж. т. 4.4)*, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)*
Психиатрични 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, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Сърдечни нарушения				Синдром на Кунис (вазоспастична алергична стенокардия / алергичен миокарден инфаркт) в условията на свръхчувствителност към клопидогрел*
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в изследванията на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кръвонасядане	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP)), ангиоедема, синдром на лекарствено индуцирана свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломеруло-нефрит, повишен креатинин в кръвта
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на пробив			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

*Информация, свързана 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 национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, 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 от кървенето. 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 ефекта на клопидогрел.

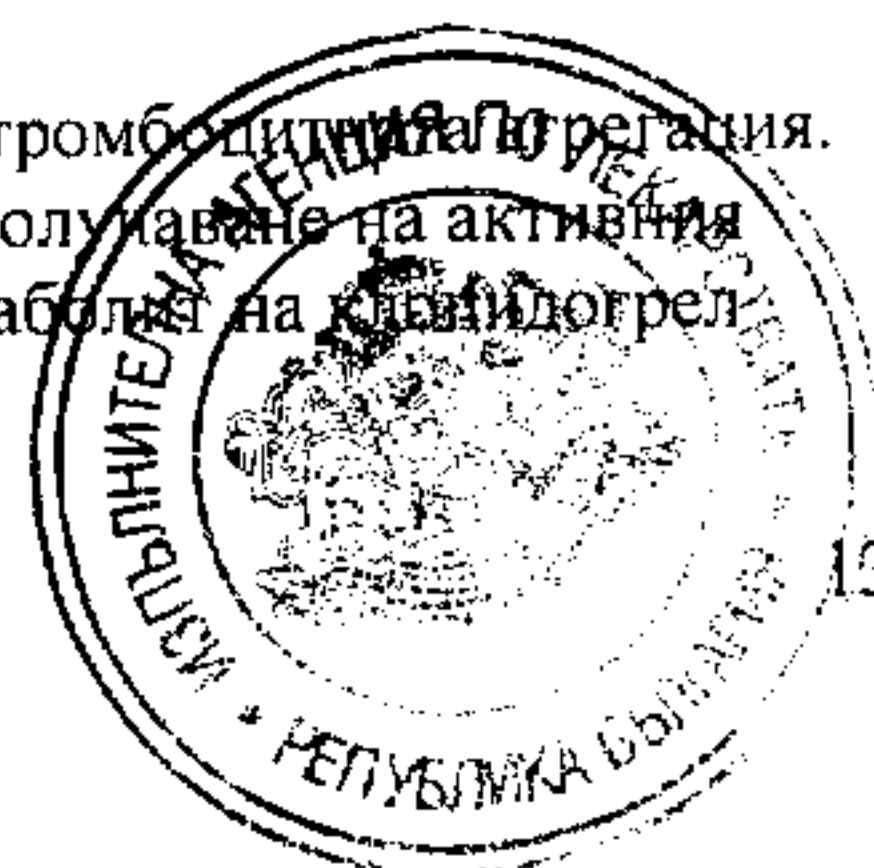
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични средства, инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC04

Механизъм на действие

Клопидогрел е прекурсор, 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 тромбоцитна 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 при всички пациенти ще се постигне адекватно тромбоцитно инхибиране.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

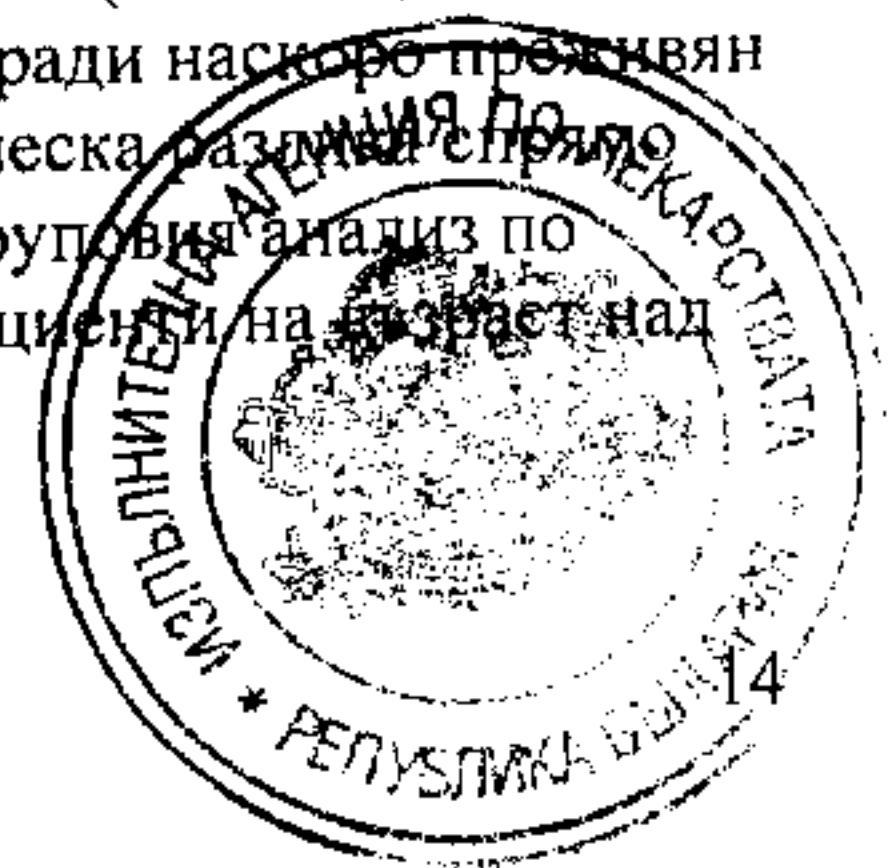
Безопасността и ефикасността на клопидогрел е оценена по време на 7 двойно-слепи изпитвания, включващи над 100 000 пациенти: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, сравняващи клопидогрел и плацебо, и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

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

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

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана крайна точка включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При анализа с намерение за лекуване, 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 за всеки 1 000 пациенти, лекувани в продължение на две години съответства на предотвратени нови исхемични инциденти при още 10 пациенти [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8%) и АСК (6,0%).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефектът 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 в изпитването само поради наскоро преживян миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4,0%; CI: -22,5 до 11,7 [$p = 0,639$]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ползата от клопидогрел при пациенти на възраст над 75 години е по-слаба от тази при пациентите ≤ 75 години.



Тъй като в изпитването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделни подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са действителни или случайни.

Остър коронарен синдром

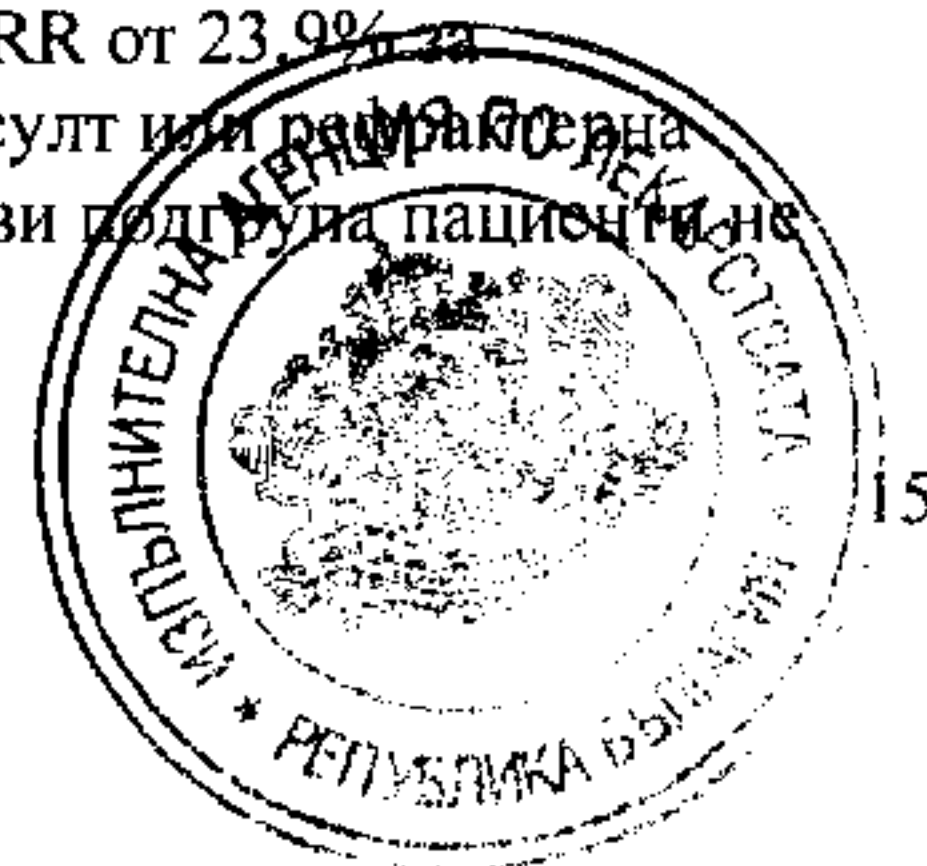
Изпитването CURE обхваща 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец), включени в първите 24 часа от началото на най-скорошния епизод на гръдна болка или симптоми, сочещи исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени,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

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

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

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

Резултатите, получени в групите с различни характеристики (например, нестабилна стенокардия или МИ без Q зъбец, ниска до висока степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и други) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17% от цялата група в изпитването CURE) на които е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значителна RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за допълнителната първична крайна точка (СС смърт, МИ, мозъчен инсулт) и също значителна RRR от 23,9% за допълнителната вторична крайна точка (СС смърт, МИ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не



предизвика някакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от изпитването.

Наблюдаваният благоприятен ефект на клопидогрел е независим от други спешни и продължителни сърдечно-съдови лечения (като хепарин/LMWH, гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел се наблюдава независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента

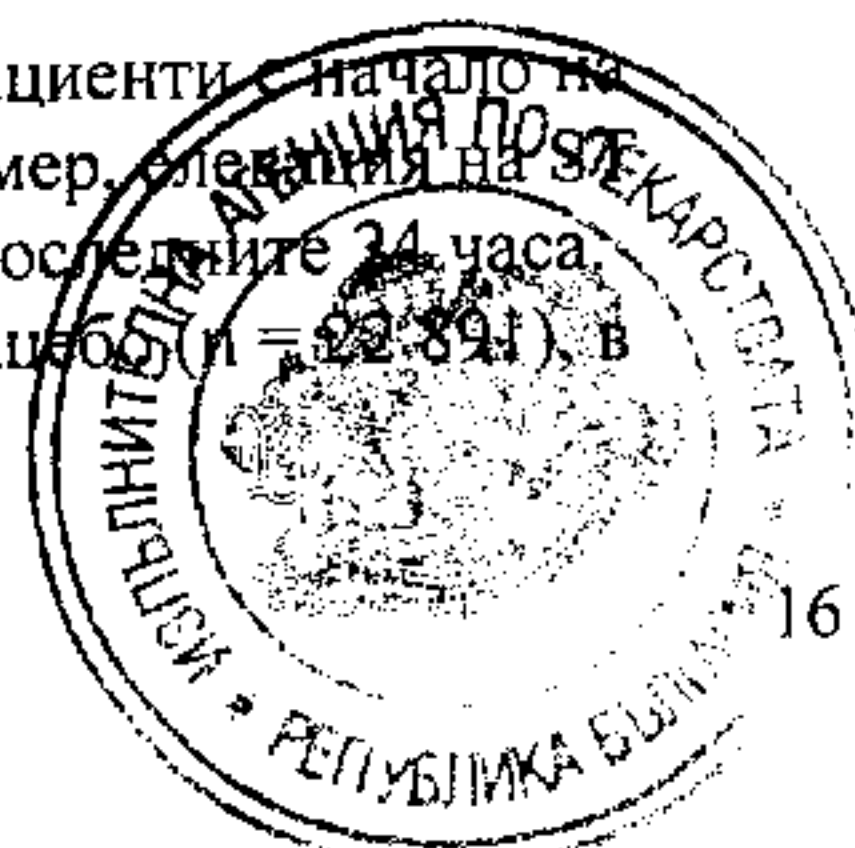
При пациенти с остър МИ с елевация на ST сегмента (STEMI), ефективността и безопасността на клопидогрел е оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно слепи изпитвания, CLARITY, проспективен подгрупов анализ на CLARITY (CLARITY PCI) и COMMIT.

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

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36% намаление на вероятността в полза на клопидогрел (95% CI: 24; 47%; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Подгрупов анализ на **CLARITY PCI** включващ 1 863 пациенти със STEMI, подложени на PCI. Пациентите, получаващи 300 mg натоварваща доза (натоварваща доза) клопидогрел ($n = 933$), са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МИ 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 натоварваща доза клопидогрел, са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МИ 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.

Изпитването COMMIT с 2x2 факториален дизайн е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми, предполагащи МИ, с подкрепящи отклонения в ЕКГ (например, елевация на ST сегмента, депресия на ST сегмента или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получавали 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 изписване от болницата. Допълнителните първични крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Групата е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациента, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ($p = 0,029$) и относителния риск от комбинацията от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно с 0,5% и 0,9%. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

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 оценка на стратегиите при исхемични синдроми - Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischaemic Syndromes*)

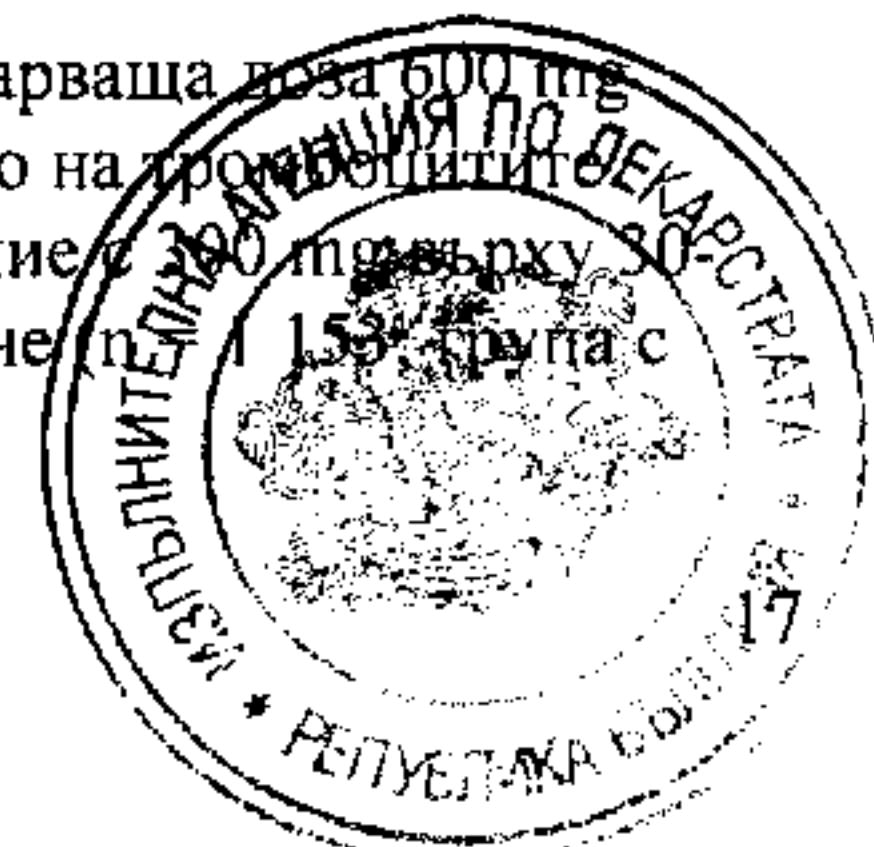
Това рандомизирано факториално проучване включва 25 086 лица с остър коронарен синдром (ОКС), предвидени за ранна PCI. Пациентите са рандомизирани на двойна доза (600 mg на ден 1, след това 150 mg на дни 2–7, след това 75 mg дневно) спрямо стандартна доза (300 mg на ден 1, след това 75 mg дневно) клопидогрел и висока доза (300–325 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 натоварваща доза в условията на спешна PCI за STEMI. Пациентите са получавали клопидогрел 600 mg LD ($n = 103$) или клопидогрел 300 mg натоварваща доза ($n = 98$) преди PCI, след което са им предписани 75 mg/ден от деня след PCI до 1 година. Пациентите, получаващи 600 mg натоварваща доза клопидогрел, имат значително намален размер на инфаркта в сравнение с тези, получаващи 300 mg натоварваща доза. Налице е по-ниска честота на TIMI степен < 3 след PCI при 600 mg натоварваща доза (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 натоварваща доза 600 mg клопидогрел осигурява по-бързо и по-силно инхибиране на активирането на тромбоцитите. Анализът изследва въздействието на натоварваща доза 600 mg в сравнение с 300 mg в рху 30-денните клинични резултати при 3 311 пациенти от основното изпитване (n = 153; група с



300 mg натоварваща доза; $n = 2\,158$; група с 600 mg натоварваща доза) 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 дефинирана или вероятна тромбоза на стента (1,7% спрямо 2,8%, $p = 0,04$) с 600 mg натоварваща доза без поп-висока честота на кървене. При мултивариантен анализ, натоварваща доза 600 mg е независим предикатор 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 натоварваща доза и 9,4% в групата с 300 mg натоварваща доза ($p = 0,0005$). Честотата на малко кървене е 11,3% в групата с 600 mg натоварваща доза и 13,8% в групата с 300 mg натоварваща доза ($p = 0,03$).

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*)

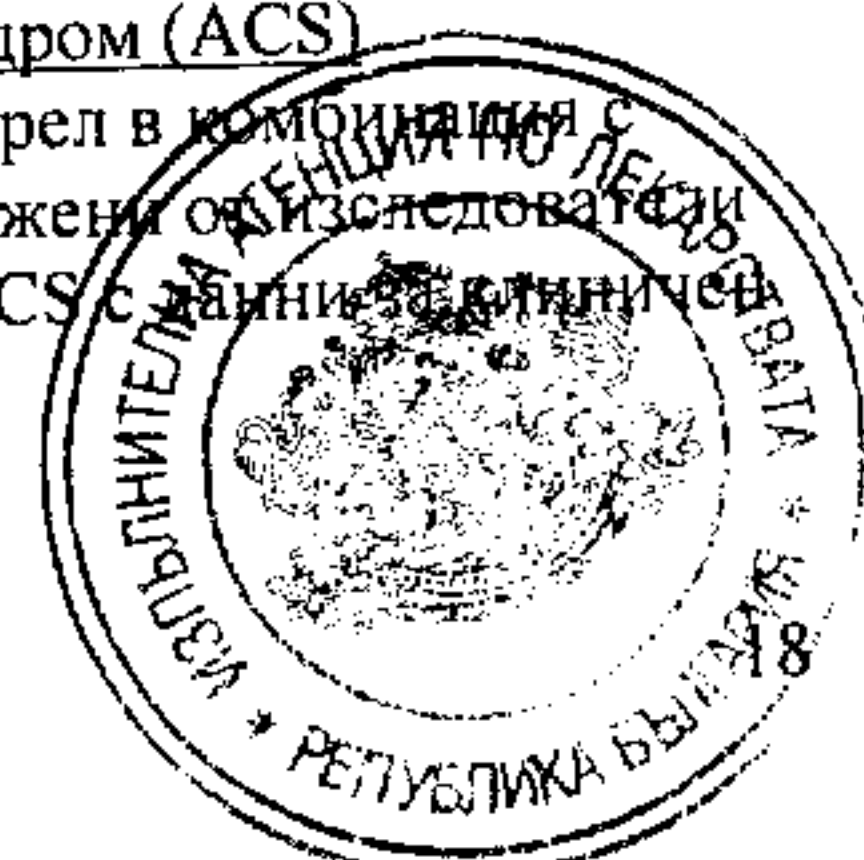
Това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено в Съединените щати и Канада, за да се оцени ползата от дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел след PCI. 2 116 пациенти са рандомизирани да получават натоварваща доза 300 mg клопидогрел ($n = 1\,053$) или плацебо ($n = 1\,063$) 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 (81 до 325 mg/ден). След 1 година е наблюдавано значително намаляване на комбинирания риск от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт с клопидогрел (26,9% относително намаление, 95% 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 (АСК 100–200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеца). Не е наблюдавана значителна разлика в честотата на недостатъчност на таргетния кръвоносен съд (съвкупност от сърдечна смърт, МИ или реваскуларизация на таргетен кръвоносен 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 (ACS)

Преминването от по-мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при ACS е оценено в две рандомизирани, възложени от изследователи проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) - TOPIC и TROPICAL-ACS с благоприятен резултат.



Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт - МИ 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, ретроспективните (post-hoc) анализи показват статистически значимо повишение на риска от кървене при по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, което възниква предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. Целта на TOPIC и TROPICAL-ACS е да проучат как да се намалят събитията на кървене при запазване на 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 със STEMI или NSTEMI, или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT /n = 322/; непроменена DAPT /n = 323/). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

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

Двойна антиагрегантна терапия (DAPT) при остър лек IS или умерено до високорискова TIA

DAPT с комбинация клопидогрел и АСК като лечение за предотвратяване на инсулт след остър лек IS или умерено до високорискова TIA е оценена в две рандомизирани проучвания, спонсирани от изследователи (ISS) – CHANCE и POINT – с данни за клиничната безопасност и ефикасност.

CHANCE (Клопидогрел при високорискови пациенти с остри мозъчно-съдови събития без увреждания - *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*) Това рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изследване включва 5 170 китайски пациенти с остра TIA (ABCD2 оценка ≥ 4) или остър лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите и в двете групи получават открито АСК на ден 1-ви (с доза варираща от 75 mg до 300 mg, по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, разпределени на случаен принцип в групата на клопидогрел–АСК, получават натоварваща доза от 300 mg клопидогрел на ден 1-ви, последван от доза от 75 mg клопидогрел дневно от ден 2-ри до 90-ти и АСК в доза от 75 mg дневно от ден 2-ри до 21-ви. Пациентите, произволно разпределени в групата на АСК, получават плацебо версия на клопидогрел от ден 1-ви до 90-ти и АСК в доза от 75 mg дневно от ден 2-ри до 90-ти.

Първичният резултат по отношение на ефикасността е всеки нов случай на инсулт (исхемичен и хеморагичен) през първите 90 дни след остър лек IS или високорискова TIA. Това се е случило при 212 пациенти (8,2%) в групата на клопидогрел–АСК в сравнение с 303 пациенти (11,7%) в групата на АСК (съотношение на риск [HR], 0,68; 95% доверителен интервал [CI], 0,57 до 0,81; p < 0,001). IS се наблюдава 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 се наблюдава при 8 пациенти във всяка от двете проучвани групи (0,3% от всяка група). Умерен или тежък кръвоизлив се наблюдава 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 кървене е била 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 (Ориентирано към тромбоцитно инхибиране при нова TIA и лек исхемичен инсулт - *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischaemic Stroke*)

Това рандомизирано, двойно-сляпо, 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 и в двете групи са получавали открито АСК от ден 1-ви до 90-ти (50-325 mg в зависимост от преценката на лекуващия лекар). Пациентите, разпределени на случаен принцип в групата на клопидогрел, получават натоварваща доза от 600 mg клопидогрел на ден 1-ви, последвана от 75 mg клопидогрел дневно от ден 2-ри до 90-ти. Пациентите, произволно разпределени в плацебо групата, получават клопидогрел плацебо от ден 1-ви до 90.

Първичният резултат по отношение на ефикасността е съставен от големи исхемични събития (ИИ, МИ или смърт от исхемично съдово събитие) на 90-ия ден. Това се случва при 121



пациенти (5,0%), получаващи клопидогрел плюс АСК, в сравнение със 160 пациенти (6,5%), получаващи 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%), получаващи клопидогрел плюс АСК, в сравнение със 155 пациенти (6,3%), получаващи само АСК (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; $p = 0,01$). Първичният резултат по отношение безопасност за тежък кръвоизлив е настъпил при 23 от 2 432 пациенти (0,9%), получаващи клопидогрел плюс АСК и при 10 от 2 449 пациенти (0,4%), получаващи само АСК (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; $p = 0,02$). Малък кръвоизлив се наблюдава при 40 пациенти (1,6%), получаващи клопидогрел плюс АСК и при 13 (0,5%), получаващи самостоятелно АСК (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; $p < 0,001$).

Анализ във времето на проучванията CHANCE и POINT

Няма 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 по време на големи исхемични събития и големи кръвоизливи при назначено лечение в CHANCE и POINT

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

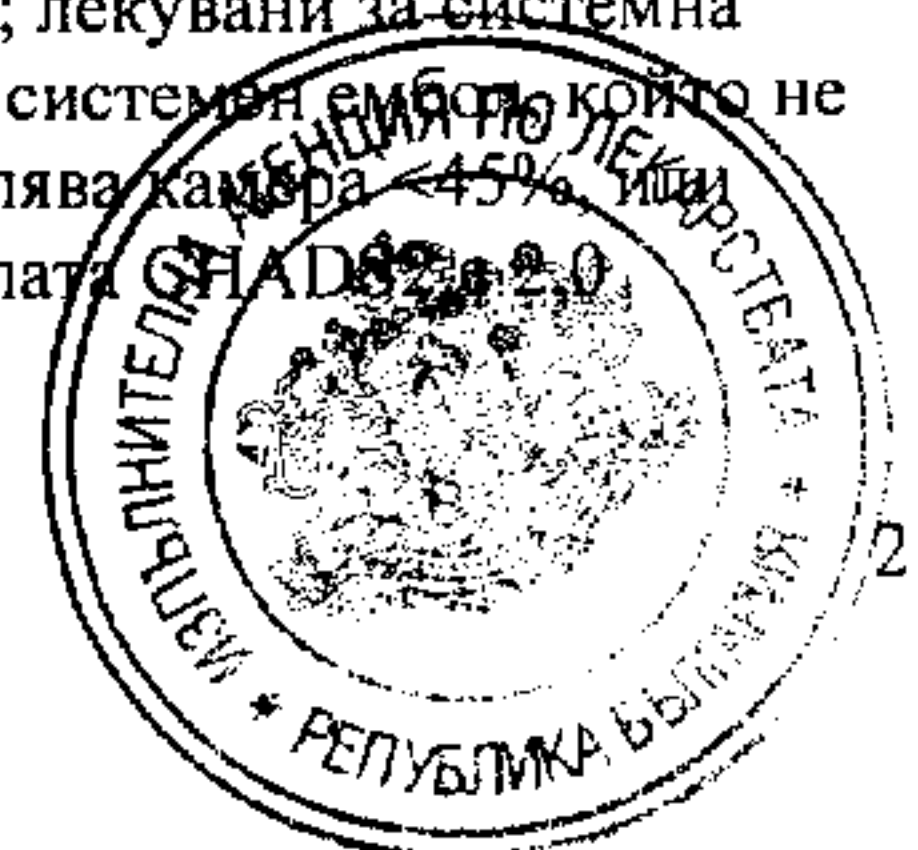
Предсърдно мъждене

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

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

Проучването ACTIVE-A (N = 7 554) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-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 до 5 години.

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE, са били пациенти с документирано ПМ (предсърдно мъждене), т.е. или персистиращо ПМ, или най-малко 2 епизода на интермитентно ПМ 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 документиран прекаран МИ или документирано 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 документирана периферна съдова болест. Средният резултат по скалата CHADS₂ е 2,0.



(граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били документирана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестващ 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), предразположение към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; при 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, МИ, 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, паралелно групово проучване (CLARINET) 906 педиатрични пациенти (новородени и деца), с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg ($n = 467$) или плацебо ($n = 439$) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на изпитвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88% от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1%] за групата на клопидогрел и 90 [20,5%] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността при това проучване 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните пикови плазмени нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) се отчитат около 45 минути след приложението. 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 при *ин витро* условия с човешките плазмени протеини (съответно 98% и 94%). При *ин витро* условия свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира от черния дроб. При *ин витро* и *ин vivo* условия, клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: единият - медиран от естеразите и чрез хидролиза до неговия неактивен дериват на карбоксиловата киселина (представлява 85% от циркулиращите метаболити), а вторият – медиран от различни цитохром Р450. Клопидогрел се разгражда най-напред до интермедиерния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Следващият метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел води до образуването на активния метаболит, един 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 *ин витро* се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като потиска тромбоцитната агрегация.

Максималната концентрация (C_{max}) на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза клопидогрел от 300 mg, отколкото след четири дни по 75 mg поддържаща доза. Тя се постига приблизително 30 до 60 минути след приложението.

Елиминиране

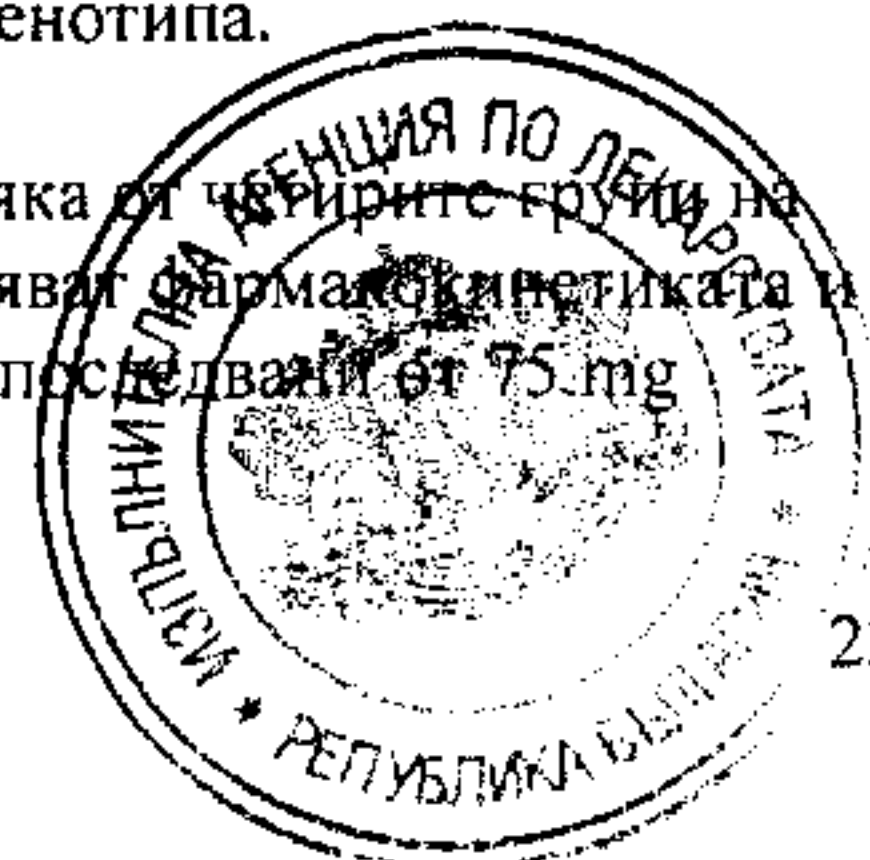
След перорален прием на маркиран с ^{14}C клопидогрел при хора приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% през фекалиите през 120-часовия интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 катализира образуването на активния метаболит и на 2-оксо-клопидогрел интермедиерен метаболит. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит, оценени *ин vivo* условия с проби за тромбоцитна агрегация, са различни в зависимост от CYP2C19 генотипа.

Алелът CYP2C19*1 кореспондира на напълно функциониращ метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 са нефункциониращи. Алелите CYP2C19*2 и CYP2C19*3 са отговорни за повечето от намалената функция при слаби метаболизатори от бялата раса (85%) и азиатци (99%). Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм са по-редки и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент, със статус на слаб метаболизатор, би притежавал два загубили функцията си алела, както е дефинирано по-горе. Публикуваните честоти на слабите метаболизатори на CYP2C19 генотипове са приблизително 2% за бялата раса, 4% за чернокожи и 14% за китайците. Налични са тестове за определяне на CYP2C19 генотипа.

В кръстосано проучване при 40 здрави изследвани лица, по 10 във всяка от четирите групи на метаболизатори (ултрасилни, екстензивни, умерени и слаби), се оценяват фармакокинетиката и степента на повлияване на антитромбоцитната активност, с 300 mg, последвайки 75 mg



дневно и 600 mg, последвани от 150 mg дневно, в продължение на общо 5 дни (стационарно състояние).

Не са установени съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между ултрасилните, екстензивните и умерените метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71% в сравнение с екстензивните метаболизатори. При изследването с 300 mg/75 mg степента на повлияване на антитромбоцитната активност е намалена при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) с 24% (24 часа) и 37% (Ден 5), в сравнение с IPA от 39% (24 часа) и 58% (Ден 5), при екстензивни метаболизатори и 37% (24 часа) и 60% (Ден 5) при умерените метаболизатори. Когато слабите метаболизатори получават 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма в сравнение със схемата 300 mg/75 mg. Освен това, IPA е 32% (24 часа) и 61% (Ден 5), което е повече отколкото при слабите метаболизатори, получаващи схема 300 mg/75 mg, и е подобно на другите групи метаболизатори на CYP2C19, получаващи 300 mg/75 mg. Подходящ дозов режим за тези пациенти не е установен в клинични проучвания.

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

Влиянието на генотипа CYP2C19 върху клиничните резултати при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания. Има няколко ретроспективни анализа обаче, които оценяват ефекта при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има генно типизиране: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В проучването TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) при комбинираните групи пациенти на средни или слаби метаболизатори има повече сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и мозъчен инсулт) или тромбози със стент, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В проучването CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) е установена увеличена честота на инцидентите само при слабите метаболизатори в сравнение с умерените.

В проучванията CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е установена увеличена честота на инцидентите при различните метаболизатори.

Никои от тези анализи не е адекватно оразмерен, за да открива разлики в изхода при слабите метаболизатори.

Особени групи пациенти

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна в тези популации.

Бъбречно увреждане

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



Чернодробно увреждане

След многократно приложение на дози клопидогрел от 75 mg на ден в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, потискането на АДФ индуцираната тромбоцитна агрегация е подобно на това, наблюдавано при здрави доброволци. Средното удължаване на времето на кървене също е подобно при двете групи.

Раса

Честотата на CYP2C19 алелите, които водят до умерен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различава в зависимост от расата/етническия произход (вж. Фармакогенетика). В литературата има прекалено малко данни относно азиатската популация, за да може да се установи клиничното приложение на генотипизирането на ензим CYP при клинични проучвания за изхода от клинични събития.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В неклинични изпитвания при плъхове и маймуни най-често наблюдаваните реакции са чернодробни промени. Те възникват при дози, представляващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg дневно, и са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при плъховете и маймуни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, ерозия на стомашната лигавица и/или повръщане) към клопидогрел.

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици при мишки и 104 седмици при плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (което съответства на най-малко 25 пъти експозицията при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg на ден).

Клопидогрел е изпитван в множество *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност и не е показал генотоксичен ефект.

Установено е, че клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специални проучвания на фармакокинетиката с клопидогрел, маркиран с радиоактивен изотоп, показват, че изходното съединение или негови 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

Сърцевина:

Микрокристална целулоза, обработена със силициев диоксид:

- Микрокристална целулоза
- Колоиден безводен силициев диоксид

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Хидрогенирано рициново масло

Обвивка:

Опадрай Y-1-7000 бял:

- Хипромелоза (E 464)
- Титанов диоксид (E 171)



– Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/Al/PVdC//Al в кутия, съдържаща 28, 84, 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Егитромб 75 mg филмирани таблетки: Рег. № 20090357

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 10.08.2009 г.

Дата на последно подновяване: 11.12.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2023 г.

