

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛОПИДОГРЕЛ АКОРД 75 mg филмирани таблетки
CLOPIDOGREL ACCORD 75 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110462
Разрешение №	68193-7, 19-03-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*) (като водороден сулфат) (*as hydrogen sulphate*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 67,6 mg лактоза и 7,5 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, гладка от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Възрастни пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти, на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при 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 преходна исхемична атака (Transient Ischemic Attack, TIA) с умерен до висок риск или лек исхемичен инсулт (Ischemic Stroke, IS)

Клопидогрел в комбинация с АСК е показан при:

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

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

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



Предотвратяване на атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

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

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и лица в старческа възраст

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

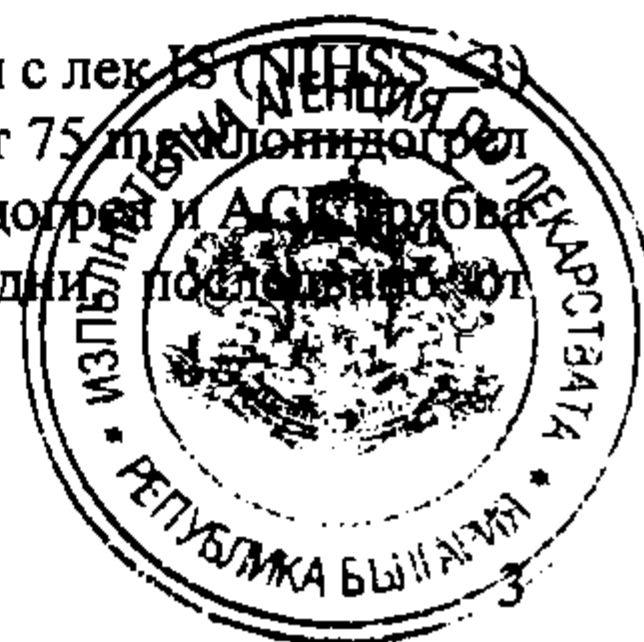
При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg или 600 mg. При пациенти на възраст под 75 години може да се обмисли натоварваща доза 600 mg, когато се предвижда перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 4.4). Лечението с клопидогрел трябва да бъде продължено със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (виж точка 5.1).
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия, клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За медикаментозно лекувани пациенти на възраст над 75 години, клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (виж точка 5.1).
- Когато се планира перкутанна коронарна интервенция (PCI):
 - Клопидогрел трябва да се започне с натоварваща доза (loading dose, LD) 600 mg при пациенти, подложени на първична PCI и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия. При пациенти на възраст ≥ 75 години 600 mg LD трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).
 - Клопидогрел 300 mg натоварваща доза трябва да се приложи при пациенти, подложени на PCI в рамките на 24 часа след получаване на фибринолитична терапия.

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

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

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



При пациенти с предсърдно мъждене, клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg. АСК (75-100 mg дневно) трябва да се започне и 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 за това време.
- За повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в редовно определеното време и не трябва да удвояват 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. точка 4.4).

Остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента:

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

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

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

- Педиатрични популация

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

- Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (виж точка 4.4).

- Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

За перорална употреба.

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай



на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (виж точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa-инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително COX-2 инхибитори, или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), или силни индуктори на CYP2C19, или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вижте точка 4.5). Поради повишения риск от кръвоизлив, тройната антиагрегантна терапия (клопидогрел + АСК + дипиридамола) за вторична профилактика на инсулт не се препоръчва при пациенти с остър некардиоемболичен исхемичен инсулт или преходна исхемична атака (вж. точка 4.5 и точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.5).

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

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

Употребата на натоварваща доза клопидогрел 600 mg не се препоръчва при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на сегмента 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)

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

Придобита хемофилия

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

Скорошен исхемичен инсулт

• *Започване на терапията*

- При пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск, двойната антитромботична терапия (клопидогрел и ASA) трябва да започне не по-късно от 24 часа след началото на събитието.
- Липсват данни относно съотношението полза-риск при краткосрочната двойна антитромботична терапия при пациенти с остър леко изразен IS или с TIA с умерен до висок риск и с анамнеза за (нетравматичен) вътречерепен кръвоизлив.



- При пациенти с IS, който не е лек, монотерапията с клопидогрел трябва да започне само след първите 7 дни от събитието.
- *Пациенти с IS, който не е лек (NIHSS > 4)*
Предвид липсата на данни, не се препоръчва използването на двойна антитромботична терапия (вж. точка 4.1).
- *Скорошен лек IS или умерена до високорискова TIA при пациенти, за които е показана или планирана интервенция*
Липсват данни в подкрепа на използването на двойна антитромботична 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 антитромботична терапия.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

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

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19, употребата на лекарства инхибиращи активността на този ензим може да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни и слаби инхибитори на CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точка 4.5 за списъка от инхибиторите на CYP2C19, вж. също и точка 5.2).

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

Субстрати на CYP2C8

При пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и субстрати на CYP2C8, е необходимо повишено внимание (вижте точка 4.5).

Алергична кръстосана реактивност към тиенопиридинови

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридинови (например клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за алергична кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедема или хематологични реакции на кръстосана реактивност, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развивали предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към продукт от групата на тиенопиридините, могат да имат повишен риск от развитие на същата или друга алергична реакция, към друг тиенопиридин. При пациенти с известна алергия към тиенопиридинови се препоръчва проследяване за признаци на свръхчувствителност.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени нарушения на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Този лекарствен продукт съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини раздразнение на стомаха и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: Налице е повишен риск от кървене, поради потенциален адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да бъде предприемано с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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

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

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

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

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

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

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): тъй като SSRIs повлияват активацията на тромбоцитите и повишават риска от кървене, едновременното им приложение с клопидогрел трябва да бъде предприемано с внимание.

Друго съпътстващо лечение:

Индуктори на CYP2C19

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



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

Инхибитори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти инхибиращи активността на този ензим да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 трябва да се избягва (виж точка 4.4 и точка 5.2).

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

Инхибитори на протонната помпа (ИПП):

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен в същото време като клопидогрел или с 12 часа разлика 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) намаляване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да има същото взаимодействие с клопидогрел.

Съобщавани са противоречиви данни от клинични заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие с оглед на значими сърдечно-съдови събития както от отбсervationни, така и от клинични проучвания. Като предпазна мярка едновременното приложение на омепразол или езомепразол не трябва да се насърчава (виж точка 4.4).

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

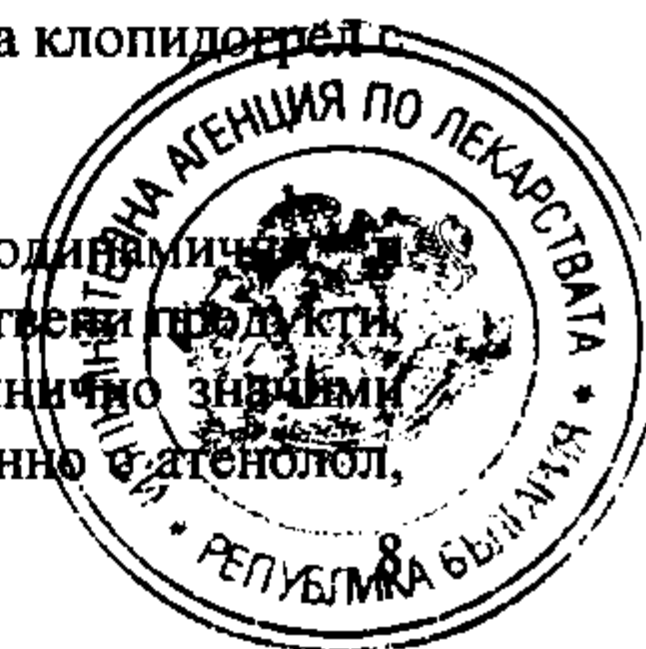
Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с намаляване на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват,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

Няма доказателства други лекарствени продукти, редуциращи стомашната киселинност, като например H₂ блокери или антиацидни средства, да оказват влияние върху антитромботичната активност на клопидогрел.

Антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер: пациенти с ХИВ, 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 ХИВ, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир или кобицистат. Въпреки че клиничната значимост на тези находки е несигурна, 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 натоварваща схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитна инхибиция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии не се препоръчва.

Други лекарствени продукти: За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол,



нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

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

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

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Има данни, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания са показали, че повишението на експозицията на репаглинид се дължи на инхибирането на CYP2C8 от клюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишени плазмени концентрации, трябва да се подхожда с внимание към едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, чиито клирънс се дължи основно на CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел) (вж. точка 4.4).

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, ACE-инхибитори, калциеви антагонисти, холестеролпонижаващи лекарствени продукти, коронарни вазодилатори, антидиабетни лекарствени продукти (включително инсулин), антиепилептични лекарствени продукти и GP IIb/IIIa-антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

При проучвания върху животни клопидогрел не е показал влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

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

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

В ACTIVE-A, честотата на масивно кървене в групата на клопидогрел + АСК е била по-голяма в сравнение с групата при плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Масивното кървене е най-вече от екстракраниален произход в двете групи (5,3% в групата на клопидогрел + АСК група: 3,5% в групата при плацебо + АСК), главно от стомашно-чревния тракт (3,5% спрямо 1,8%). Има по-голям брой случаи на интракраниално кървене в групата за лечение с клопидогрел + АСК в сравнение с групата за лечение с плацебо + АСК (съответно 1,4% спрямо 0,8%). Не е имало статистически значима разлика в нивата на фатално кървене (1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (съответно 0,8% и 0,6%) между двете групи.

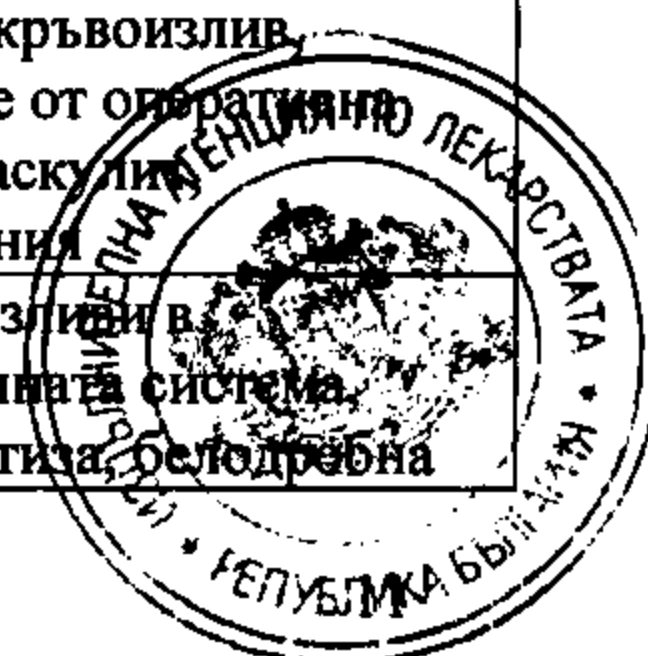
В TARDIS при пациентите със скорошен исхемичен инсулт, получаващи интензивна антиагрегантна терапия с три лекарствени продукта (АСК + клопидогрел + дипиридабол), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова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

Табличен списък на нежеланите реакции

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



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (виж точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактоидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Тежък кръвоизлив, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни и	Епистаксис			Кръвоизлив в дихателната система (хемофтиза, белодробна



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, неизвестна честота*
медиастинални нарушения				хеморагия), bronхоспазм, интестициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит.
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан disorders	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП)), ангиоедем, лекарствено-индуциран синдром на свръхчувствителност, ятрогенен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кръвене, понижен брой неутрофили,		



Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
		понижен брой тромбоцити		

* Данни с неизвестна честота, свързани с клопидогрел

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е 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, АТС код: B01AC04.

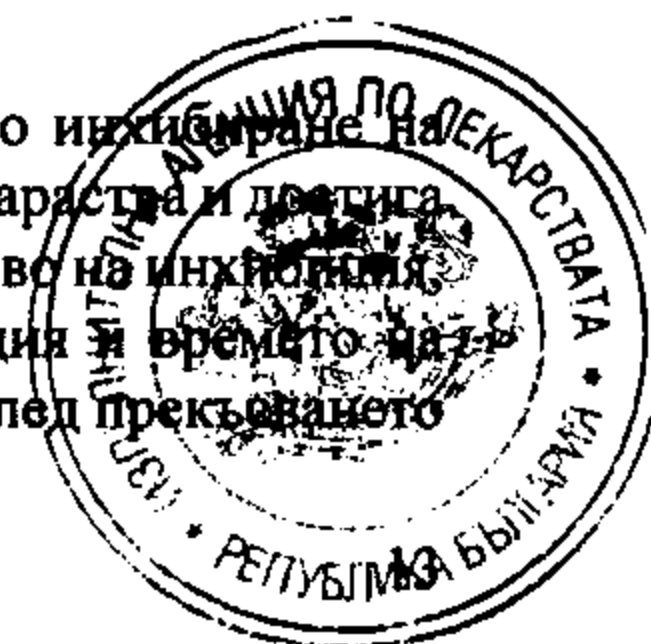
Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензими, 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. В резултат на необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7–10 дни) и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти различни от АДФ, също се инхибира при блокиране на тромбоцитната активация чрез освобождаване на АДФ.

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

Фармакодинамични ефекти

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



Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел е била оценена в 7 двойно-слепи изпитвания, включващи над 100 000 пациента: 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.

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

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

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК - 1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; $p = 0,045$), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6,0 %).

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

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

Остър коронарен синдром

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

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0.00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния



риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) са предотвратени, с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел+АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (виж т. 4.4).

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

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

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

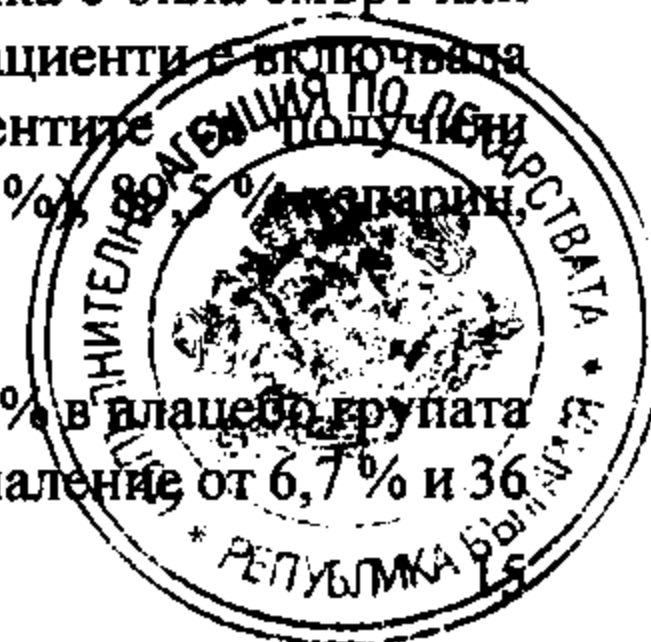
Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa-антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж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

Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на МИ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланирано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, $n=1\ 752$) или плацебо ($n=1\ 739$), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен МИ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, нефибрин специфични: 31,1 %), 80,5 % хепарин, 78,7 % бета блокери, 54,7 % ACE инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36



% относително намаление в полза на клопидогрел (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени субгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

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

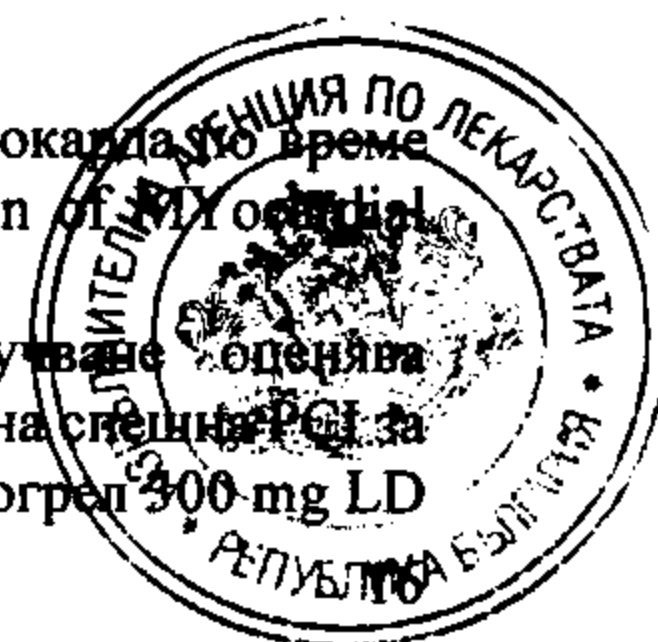
Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, $n=22\ 961$) или плацебо ($n=22\ 891$), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8 % жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациента, които са получили фибринолитици.

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

CURRENT-OASIS-7 (Клопидогрел и аспирин, използвани в оптимална доза за намаляване на повтарящите се събития Седми регистър за оценка на стратегиите при исхемични синдроми - Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) Това рандомизирано факториално проучване включва 25 086 лица с остър коронарен синдром (ОКС), предвидени за ранна PCI. Пациентите са рандомизирани на двойна доза (600 mg на ден 1, след това 150 mg на дни 2-7, след това 75 mg дневно) спрямо стандартна доза (300 mg на ден 1, след това 75 mg дневно) клопидогрел и висока доза (300-325 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 19 натоварващата доза клопидогрел 600 mg е показала сходна ефикасност при пациенти на възраст ≥ 75 години и пациенти на възраст < 75 години.

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

Това рандомизирано, проспективно, международно, многоцентрово проучване оценява предварителното лечение с 600 mg спрямо 300 mg клопидогрел LD в условията на специфична PCI за STEMI. Пациентите са получавали клопидогрел 600 mg LD ($n=103$) или клопидогрел 300 mg LD

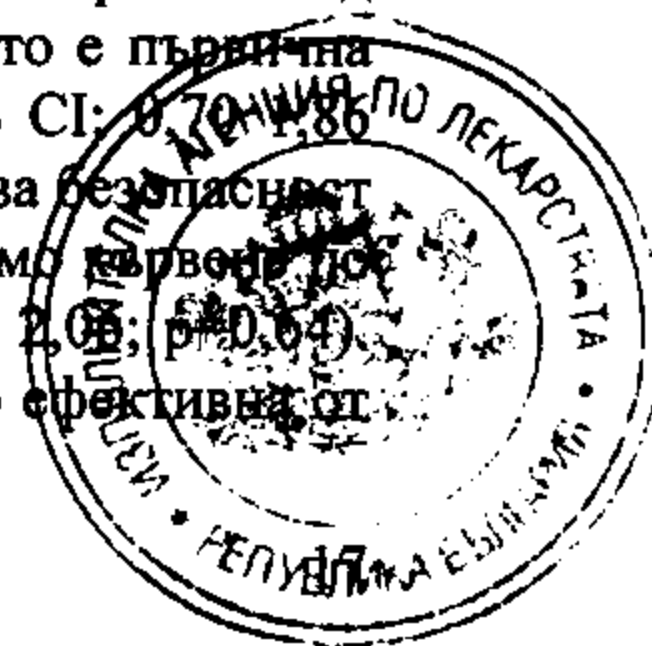


(n=98) преди PCI, след което са им предписани 75 mg/ден от деня след PCI до 1 година. Пациентите, получаващи 600 mg LD клопидогрел, имат значително намален размер на инфаркта в сравнение с тези, получаващи 300 mg LD. Налице е по-ниска честота на TIMI степен < 3 след PCI при 600 mg LD (5,8% спрямо 16,3%,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

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

Дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел при пациенти със STEMI след PCI CREDO (Клопидогрел за намаляване на нежеланите събития по време на наблюдение - Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation) Това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено в Съединените щати и Канада, за да се оцени ползата от дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел след PCI. 2 116 пациенти са рандомизирани да получават LD 300 mg клопидогрел (n=1 053) или плацебо (n=1 063) 3 до 24 часа преди PCI. Всички пациенти са получавали и 325 mg аспирин. След интервенцията всички пациенти са получавали клопидогрел 75 mg/ден до ден 28 и в двете групи. От Ден 29 до 12 месеца пациентите в групата с клопидогрел са получавали 75 mg/ден клопидогрел, а в контролната група са получавали плацебо. И двете групи са получавали АСК по време на проучването (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. 20

EXCELLENT (Ефикасност на Xience/Promus спрямо Cypher за намаляване на късната загуба след стентиране - Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) Това проспективно, отворено, рандомизирано проучване е проведено в Корея, за да се оцени дали 6-месечната двойна антиагрегантна терапия (DAPT) е неинфериорна (не по-малко ефективна) от 12-месечната DAPT след имплантиране на стентове, отделящи лекарство. Проучването включва 1 443 пациенти, подложени на имплантация, които са рандомизирани да получават 6-месечен DAPT (АСК 100-200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеца и след това само АСК до 12 месеца) или 12-месечен DAPT (АСА 100 –200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеца). Не е наблюдавана значителна разлика в честотата на недостатъчност на таргетен съд (съвкупност от сърдечна смърт, МІ или реваскуларизация на таргетен съд), която е първична крайна точка между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,77-1,86; 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: 0,64-2,08; p=0,64). Основното заключение на това проучване е, че 6-месечната DAPT е не по-малко ефективна от 12-месечната DAPT по отношение на риска от недостатъчност на таргетен съд.



Деескалация на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори при остър коронарен синдром

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

Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт - 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, 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 перкутанна коронарна интервенция (PCI). Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокер 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).

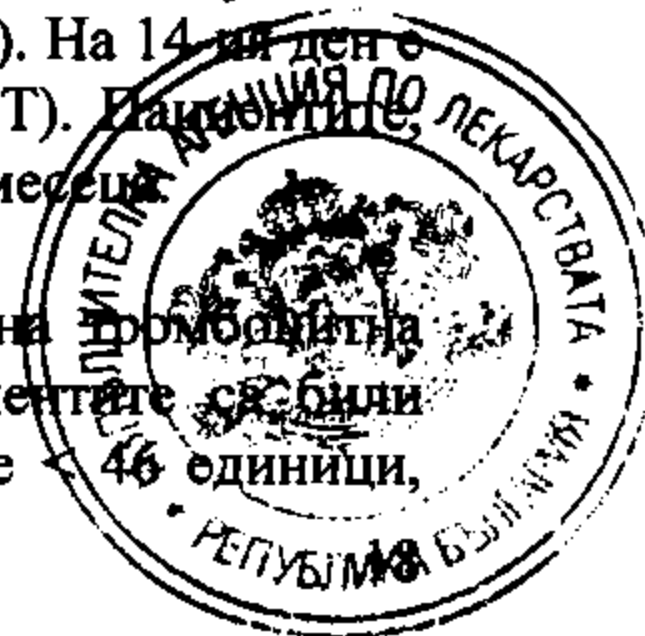
Анализирани са общо 645 от 646 пациенти с МИ и ST елевация (STEMI) или МИ без ST елевация (NSTEMI), или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%)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

Първичната крайна точка, комбинация 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, 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 антитромботична терапия (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) при остър лек IS или у TIA с умерен до висок риск

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

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events – Клопидогрел при високорискови пациенти с остри неинвалидизирани мозъчносъдови събития*)
Това рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично проучване включва 5170 пациенти от Китай с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или остър лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите и в двете групи са получавали открито АСК на ден 1 (в доза, варираща от 75 до 300 mg, по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел - АСК, са получавали натоварваща доза от 300 mg клопидогрел на ден 1, последвана от доза от 75 mg клопидогрел на ден, от 2-ри до 90-ти ден, и АСК в доза от 75 mg на ден в дните от 2-ри до 21-ви. Пациентите, произволно разпределени в групата на АСК, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти и АСК в доза от 75 mg на ден в дните от 2-ти до 90-ти.

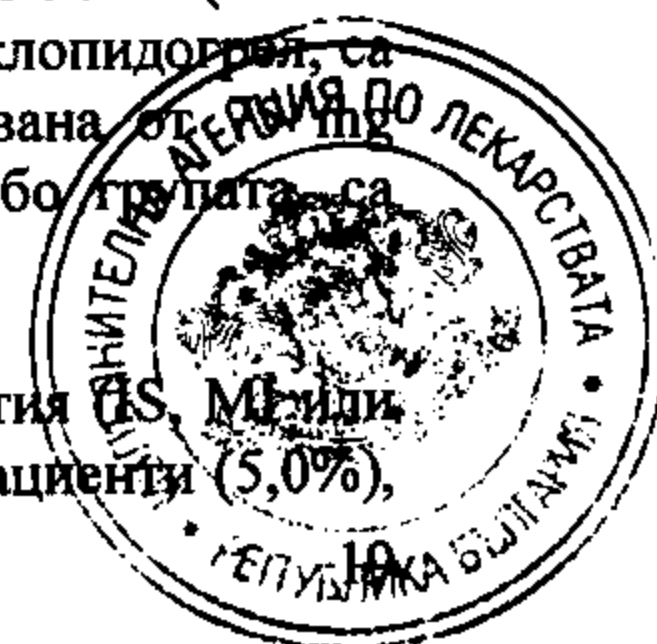
Първичният резултат за ефикасност е всяко ново събитие на инсулт (исхемичен и хеморагичен) през първите 90 дни след остър лек IS или високорискова TIA. Това е настъпило при 212 пациенти (8,2%) в групата на клопидогрел-АСК в сравнение с 303 пациенти (11,7%) в групата на АСК (коефициент на риск [HR], 0,68; 95% доверителен интервал [CI], 0,57 до 0,81; $p < 0,001$). IS е наблюдаван 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 е наблюдаван при седем пациенти (0,3%) в групата на клопидогрел - АСК и при осем (0,3%) в групата на АСК ($P = 0,73$). Честотата на всяко 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 (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke – Инхибиране, насочено към тромбоцитите при новопоявила се TIA и лек исхемичен инсулт*)

Това рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 4 881 пациенти от цял свят с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Всички пациенти и в двете групи са получавали открито АСК в дните от 1-ви до 90-ти (50-325 mg по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел, са получавали натоварваща доза от 600 mg клопидогрел на 1 -ви ден, последвана от 150 mg клопидогрел в дните от 2-ри до 90-ти. Пациентите, рандомизирани в плацебо групата, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ти до 90-ти.

Първичната крайна точка за ефикасност е съставна от големи исхемични събития (IS, МИ или смърт от исхемично съдово събитие) на 90-ия ден. Това е настъпило 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). Вторичната крайна точка от IS е настъпила при 112 пациенти (4,6%), получаващи клопидогрел плюс АСК, в сравнение със 155 пациенти (6,3%), получаващи самостоятелно АСК (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; P = 0,01). Първичната крайна точка за безопасност – тежък кръвоизлив е настъпил при 23 от 2 422 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). Лек кръвоизлив е настъпил при 40 пациенти (1,6%), получаващи клопидогрел плюс АСК и при 13 (0,5%), получаващи само АСК (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; P < 0,001).

Анализ във времето на проучвания CHANCE и POINT

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

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

Резултати в CHANCE и POINT	Назначено лечение	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
	Difference	130	113	6	7
Масивен 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, отделните опити в програмата ACTIVE, включват пациенти с предсърдно мъждене (ПМ), които са имали поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на критериите за записване, лекарите записват пациенти в ACTIVE-W, ако те са били кандидати за терапия с антагонист на витамин К (VKA) (като варфарин). Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получат VKA терапия, тъй като те не са в състояние или не желаят да получат лечение.

Проучването ACTIVE-W показва, че антикоагулантна терапия с антагонисти на витамин К е по-ефективна в сравнение с клопидогрел и АСК.

Проучването ACTIVE-A (N = 7554) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/ден + АСК (N=3772) с плацебо + АСК (N=3782). Препоръчителната доза за АСК е 75 до 100 mg/ден. Пациентите са били лекувани за период до 5 години.

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE са тези, които са имали документирано ПМ, т.е. или постоянно ПМ или най-малко два епизода на интермитентно ПМ през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст $\geq$ 75 години или 55 години до 74 години и захарен диабет, изискващ медикаментозно лечение, или документиран предишен МИ или документирана исхемична болест на сърцето; лекувани за системна хипертензия, предишен инсулт, преходна исхемична атака (TIA), или системен емболизъм, който се засяга ЦНС, дисфункция на лявата камера с фракция на изтласкване на лявата камера $\leq$ 45%, доказана периферна съдова болест. Средният резултат от CHADS₂ е 2,0 (диапазон 0-6).



Основните критерии за изключване за пациентите е документирана язвена болест в рамките на предходните 6 месеца; предишен интрацеребрален кръвоизлив; сигнификантна тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $<50 \times 10^9/l$) за клопидогрел или перорални антикоагуланти (ОАС), или непоносимост към някоя от двете съставки.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите, включени в проучването ACTIVE-A, не са могли да приемат антагонист на Витамин К (VKA) поради оценка на лекаря, невъзможност да се съобразят с мониторинга на INR (международното нормализирано съотношение), предразположение към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите, решението на лекаря се основава на нежеланието на пациента да приема VKA.

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

Броят на пациентите, които са достигнали до първичната крайна точка (време до първата поява на инсулт, МИ, системен емболизъм, който не засяга ЦНС или съдова смърт) е 832 (22,1%) в групата, лекувана с клопидогрел + АСК и 924 (24,4%) в групата, лекувана с плацебо + АСК (редукция на относителния риск от 11,1%, 95% CI от 2,4% до 19,1%, $p = 0.013$), главно поради голямо намаление на честотата на ударите. Инсулти се наблюдават при 296 (7,8%) пациенти, приемащи клопидогрел + АСК и 408 (10,8%) от пациентите, приемащи плацебо + АСК (редукция на относителния риск, 28,4%, 95% CI, 16,8% до 38,3%, $p = 0,00001$).

Педиатрична популация

В едно проучване, за повишаване на дозата при 86 новородени или бебета до 24-месечна възраст, изложени на риск от тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценен в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и кърмачета и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига средно инхибиране от 49,3% (5 μ M АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), което е сравнимо с това при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/kg.

В рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване (CLARINET), 906 педиатрични пациенти (новородени и бебета) с циатонично 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 проучвания 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 в това 12 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.

Проучванията 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

Клопидогрел се абсорбира бързо след прилагане на единична и многократни дози от 75 mg на ден. Най-високи нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след единична



орална доза от 75 mg) се наблюдават 45 минути след прилагането. Абсорбцията е поне 50%, базирана на уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с плазмените протеини (98 %, съответно 94 %). Свързването *in vitro* е ненаситено в широк концентрационен диапазон.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: единият медиран от естерази и водещ до хидролиза до неактивен дериват на мравчена киселина (85 % от циркулиращите метаболити), а другият медиран от множество P450 цитохроми. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се формира основно от CYP2C19, към което допринасят няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, инхибирайки тромбоцитната агрегация.

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

Елиминиране

След перорално приложение на белязан с ¹⁴C клопидогрел при мъже, приблизително 50 % от него се екскретира в урината и приблизително 46 % във фецеса в рамките на 120 часов интервал след прилагането. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има приблизително 6 часа време на полуживот. Времето на полуелиминиране на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 е включен в образуването на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел измерени чрез анализ на *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19*1 алелът съответства на пълен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 са причина за по-голямата част от намалената функция слабите метаболизатори от (85%) бялата раса и азиатската раса (99%). 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 13 притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе.

Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средна IPA (5 µM 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 метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизащи 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 метаболитизатори и 72 % за слабите метаболитизатори, 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 метаболитизатори.

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 метаболитизащ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

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

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

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

Специални популации

Няма данни за фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел в тези специални популации.

Бъбречни нарушения

След многократно прилагане на дози от 75 mg клопидогрел на ден при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибицията на АДФ – индуцираната тромбоцитна агрегация беше по-ниска (25%) в сравнение с наблюдаваната при здрави доброволци, обаче, пролонгираното време на кървене беше подобно на това при здрави доброволци приемащи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение клиничната толерантност беше добра при всички участници.

Чернодробни нарушения

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибицията на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация беше сходна на наблюдаваната при здрави доброволци. Пролонгираното време на кървене беше също сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на CYP2C19 алели води до среден и лош CYP2C19 метаболитизъм в зависимост от расата/етноса (виж Фармакогенетика). Информацията в литературата, налична за оценка на клиничното заключение за генотипирането на този CYP върху клиничния резултат, е ограничена.

5.3 Предклинични данни за безопасност



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

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

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от клиничната доза от 75 mg/дневно при хора).

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза безводна

Хидроксипропил целулоза

Микрокристална целулоза (E460)

Хидрогенирано рициново масло

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)

Филмиращо покритие:

Триацетин (E1518)

Червен железен оксид (E172)

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Лактоза монохидрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Клопидрогел Акорд 75 mg таблетки са опаковани в Al/Al блистери, поставени в картонена кутия.



Картонената кутия съдържа 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№: 20110462

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

Дата на първо разрешаване: 28.07.2011 г.
Дата на последно подновяване: 25.05.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2025 г.

