

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глопенел 75 mg филмирани таблетки
Glophenel 75 mg film-coated tablets

ГЛОПЕНЕЛ 75 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

Код на контролно-идентификационна марка на продукта: 20100223

Код на раз. №: BG/MK/Mp-57892

Срок на действие №: 14-02-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*) (като безилат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Глопенел 75 mg филмирани таблетки са розови, кръгли, двойно-изпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторична превенция от атеротромботични събития

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с прекаран миокарден инфаркт (от първите няколко до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до преди 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 медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

При пациенти с преходен исхемичен пристъп (Transient Ischemic Attack, TIA) с умерен до висок риск или с лек исхемичен инсулт (Ischemic Stroke, IS):

Клопидогрел в комбинация с АСК е показан при:

- Възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск (ABCD² резултат ≥ 4) или с лек IS (NIHSS² ≤ 3) в рамките на 24 часа от TIA или IS.

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

При възрастни пациенти с предсърдно мъждене, които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти, които не са подходящи за лечение с антагонист на витамин К (VKA) и които имат

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

² Скала на NIHSS (National Institutes of Health Stroke)



нисък риск от 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 над 65 години

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. Натоварваща доза от 600 mg може да се обмисли за пациенти на възраст < 75 години при предстояща перкутанна коронарна интервенция (виж точка 4.4). Лечението с клопидогрел трябва да продължи със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg, като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на медикаментозно лечение 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 (вж. точка 5.1).

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

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

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

Ако е пропусната доза:

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

- Педиатрични пациенти

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 увреждане (вж. точка 4.4).

- **Чернодробно увреждане**

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

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 и 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 реакции, веднага трябва да се вземат предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). 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 (ацетилсалицилова киселина), хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), включително COX-2 инхибитори, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs), силни индуктори на CYP2C19 или други лекарствени продукти, при които има риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургическа интервенция. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, приемът на клопидогрел трябва да се преустанови 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 вътречревни).

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

Употребата на натоварваща доза от 600 mg клопидогрел не се препоръчва при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент и възраст ≥ 75 години, поради повишен риск от кървене при тази група пациенти.

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



нарушения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. TTP е потенциално фатално състояние, изискващо незабавно лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Придобита хемофилия е докладвана след употреба на клопидогрел. В случай на потвърдено удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) със или без кървене, трябва да се мисли за придобита хемофилия. Пациенти с потвърдена диагноза на придобита хемофилия трябва да се лекуват от специалисти, а клопидогрел трябва да се спре.

Наскоро прекаран исхемичен инсулт

- *Започване на терапията*
 - При пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск, двойната антитромбоцитна терапия (клопидогрел и АСК) трябва да започне не по-късно от 24 часа след началото на събитието.
 - Липсват данни относно съотношението полза-риск при краткосрочна двойна антитромбоцитна терапия при пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск с анамнеза за (нетравматичен) вътречерепен кръвоизлив.
 - При пациенти с IS, който не се характеризира като лек, монотерапията с клопидогрел трябва да започне само след първите 7 дни от събитието.
- *Пациенти с IS, който не се характеризира като лек (NIHSS >4)*

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

Липсват данни в подкрепа на използването на двойна антитромбоцитна терапия при пациенти, за които е показано лечение с каротидна ендартеректомия или интраваскуларна тромбектомия, или при пациенти, планирани за тромболиза или антикоагулантна терапия. В тези ситуации не се препоръчва двойна антитромбоцитна терапия.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

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

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, би следвало да намали нивото на активния метаболит на клопидогрел и респективно неговата клинична ефективност. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP 2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Употребата на лекарствени продукти, които увеличават активността на CYP2C19, е възможно да доведе до повишаване лекарствените нива на активния метаболит на клопидогрел и може да повиши риска от кървене. Като предпазна мярка не се препоръчва едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 (виж 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 тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридините (като клопидогрел, тиклопидин, празугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да предизвикат леки до тежки



алергични реакции като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. При пациенти с известна алергия към тиенопиридините се препоръчва мониторинг за признаците на свръхчувствителност.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни нарушения е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: има повишен риск от кървене поради потенциален адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, трябва да започва 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/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

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

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибция 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 следва да се прилага 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 доброволци клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, индуцирано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибринолитични агенти и хепарин, е проучена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Въздействието върху клинично значимото кървене е било сходно с това,



наблюдавано 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 СОХ-2 инхибитори и клопидогрел, трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, едновременното приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение:

Индуктори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично от CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които повишават активността на този ензим, може да доведе до повишени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Рифампицин индуцира силно CYP2C19, което води до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел и до тромбоцитно инхибиране, което по-специално може да повиши риска от кървене. Като предпазна мярка не се препоръчва едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, би следвало да намали нивото на активния метаболит на клопидогрел и респективно неговата клинична ефективност. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Инхибитори на протонната помпа

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с клопидогрел или с интервал от 12 часа между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) понижаване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да показва подобно взаимодействие с клопидогрел.

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

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или лантопразол. Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 28% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижение на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде прилаган с пантопразол.



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

Усилена антиретровирусна терапия (anti-retroviral therapy - ART): HIV пациенти, лекувани с усилени антиретровирусни терапии (ART), са изложени на по-висок риск от съдови събития.

Значително редуцирано тромбоцитно инхибиране се наблюдава при HIV пациенти, третирани с ритонавир- или кобицистат-усилена ART. Въпреки че клиничната значимост на тези находки е неясна, има спонтанни съобщения за HIV-инфектирани пациенти, лекувани с ритонавир-усилена ART, които са имали повторно оклузивни събития след премахване на обструкцията или са претърпели тромбоцитни инциденти, докато са били на схема на лечение с натоварваща доза клопидогрел. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация може да се намали при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Поради това трябва да се избягва едновременната употреба на клопидогрел с усилени ART.

Други лекарствени продукти: За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични изпитвания. 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 или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на резорбция 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: Установено е, че клопидогрел повишава плазмената концентрация на репаглинид при здрави доброволци. Проучвания *in vitro* показват, че се дължи на инхибиране на CYP2C8 от глюкуронидния метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, които се метаболизират посредством CYP2C8 (напр. репаглинид, паклитаксел), трябва да се приемат с повишено внимание (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, включително диуретици, бета-блокери, ACE-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол-понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и GP IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

Както при другите перорални P2Y₁₂-инхибитори, едновременното приложение на опиоидни агонисти може да забави и редуцира абсорбцията на клопидогрел, вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничната значимост е неясна. Да се има предвид употребата на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи едновременно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



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

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

Кърмене

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

Фертилитет

Проучвания при животни не са показали, че клопидогрел повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

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

В CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел + АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от 5 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 подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

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

В ACTIVE-A честотата на масивно кървене е по-висока в групата на клопидогрел 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 спрямо 3,8% в групата на плацебо + АСК), главно от гастро-интестиналния тракт (3,5% спрямо 1,8%).

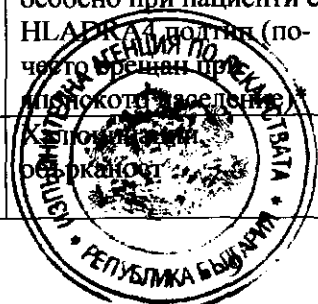


Наблюдавано е прекомерно интракраниално кървене в групата на клопидогрел + АСК спрямо групата на плацебо + АСК (1,4% спрямо 0,8%, съответно). Не е наблюдавана статистически значима разлика в честотата на фатално кървене (1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата на плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (0,8% и 0,6%, респективно) между двете групи.

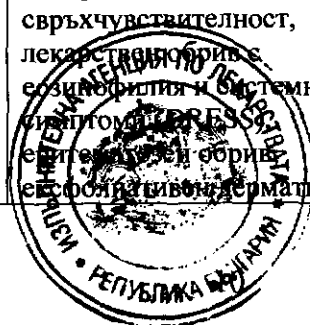
Табличен списък на нежеланите реакции

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

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на сърдечната система				Синдром на <i>Kounis</i> (вазоспастична алергична ангина/алергичен миокарден инфаркт) в хода на реакция на свръхчувствителност, дължаща се на клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции, кръстосани лекарствени реакции на свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, празугрел) (вж. точка 4.4)*, инсулинов автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA-B*37:01 (по-често срещан при японското население)
Психични нарушения				Психични нарушения, особено при пациенти с HLA-B*37:01 (по-често срещан при японското население)



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			Тежка хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, 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.
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), ангиоедем, лекарствено-индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствено-индуциран еозинофилен синдром, еритема и обрив, екзема, токсичен дерматит,



				уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Информация свързана с клопидогрел с "с неизвестна честота".

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането след 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, противодействие на ефектите на клопидогрел се постига с трансфузия на тромбоцитна маса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарини
АТС код: B01AC 04

Механизъм на действие



Клопидогрел е пролекарство (prodrug), един от метаболитите на който има инхибираща активност върху агрегацията на тромбоцитите. Клопидогрел метаболизира чрез ензимите на CYP450, в резултат на което се получава активния метаболит, инхибиращ тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му P2Y₁₂ рецептор и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин IIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване тромбоцитите, подложени на влиянието на клопидогрел, остават променени до края на своя живот (приблизително 7 до 10 дни) и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва със скорост, съответстваща на скоростта на обмяна ("turnover") на тромбоцитите. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, също се инхибира чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува под влияние на ензимите на CYP450, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не при всички пациенти би се получила задоволителна инхибиция на тромбоцитната агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига *steady state* между 3 и 7 ден. При *steady state* средното ниво на инхибиране, 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 прекъсване на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел е оценена в 5 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 с плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друга стандартна терапия.

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

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

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана крайна точка, 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 пациенти, лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 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%).

При анализ на подгрупите според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефектът (достига се статистическа значимост при p = 0,00) при пациентите с ПАБ, (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR: 17,3%; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инфаркт (RRR: 4,7%; CI: -5,7 до 18,7) [p=0,258]. При пациентите, включени в изпитването поради острия



прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = 4%; CI: -22,5 до 11,7 [p=0,639]). Допълнително чрез анализ на подгрупите по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

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

Остър коронарен синдром

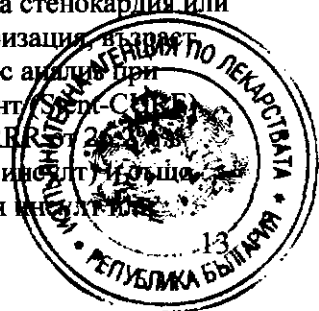
Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите са рандомизирани 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 GPII/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) със 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 риска от хеморагия остава (вж. точка 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 GP 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 (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 MI 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, данните показват, че клопидогрел, сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 23,9% за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и значимо RRR от 23,9% за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт).



рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

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

При пациенти с остър МІ с елевация на ST-сегмента, ефективността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно-слепи изпитвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на МІ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) 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 МІ 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%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета-блокери, 54,7% АСЕ инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел 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 подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми, подозрителни за МІ 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% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значително 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, със или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

Деескалация на P2Y12 инхибиторни агенти при остър коронарен синдром

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



Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ 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), инфаркт на миокарда (MI) и спешна реваскуларизация). Въпреки че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализите показват статистически значимо повишаване на риска от кървене при по-мощните P2Y₁₂ инхибитори, което възниква предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са разработени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

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

Това рандомизирано, открито проучване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от перкутанна коронарна интервенция (percutaneous coronary intervention - PCI). Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокатор без нежелано събитие в рамките на един месец, са били разпределени да преминат към фиксирана доза аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия - de-escalated dual antiplatelet therapy, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Като цяло, са анализирани 645 от 646 пациента със ST-elevation-MI (STEMI) или без ST-elevation-MI (NSTEMI) или нестабилна ангина пекторис (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323)). Контролен преглед след една година е проведен на 316 пациента (98.1%) в групата на деескалирана DAPT и на 318 пациента (98.5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваните 2 групи са сходни.

Първичният резултат, съчетание от сърдечно-съдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация, и кървене по BARC (Bleeding Academic Research Consortium - Академичен изследователски консорциум по кървенето) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13.4%) в групата на деескалирана DAPT и при 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, възникват при 30 пациенти (9.3%) в групата на деескалирана DAPT и при 76 пациенти (23.5%) в групата на непроменената DAPT ($p<0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes - Тестване на реакцията към инхибиране на тромбоцитите при хронично антитромбоцитно лечение на остър коронарен синдром)

Това рандомизирано, открито проучване включва 2 610 ACS-пациента с позитивен биомаркер след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ден (дни 0-4) (n=1 306) или празугрел 5 или 10 mg/ден (дни 0-7), последван от деескалация към клопидогрел 75 mg/ден (дни 8-14) (n=1 304), в комбинация с ASA (<100 mg/ден). На 14-я ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (platelet function testing - PFT). Пациентите само на празугрел са продължили с празугрел за период от 11.5 месеца.

Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (high platelet reactivity - HPR). Ако $HPR \geq 46$ единици, следва реескалация обратно към празугрел 5 или 10 mg/ден за 11.5 месеца; ако $HPR < 46$ единици, пациентите са продължили с клопидогрел 75 mg/ден за 11.5 месеца. Следователно, наблюдаваната група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са наблюдавани в продължение на една година.



Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечно-съдова смърт, MI, инсулт и кървене по BARC ≥ 2 за 12 месеца) е постигната без влошаване. Деведесет и пет пациенти (7%) от наблюдаваната група на деескалация и 118 пациенти (9%) от контролната група (p без влошаване = 0,0004) са имали събитие. Направляваната деескалация не води до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2.5% в групата на деескалация спрямо 3.2% в контролната група; p без влошаване = 0,0115), нито при ключовата вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 (5% в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група (p=0,23)). Кумулативната честота на всички събития на кървене (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) в наблюдаваната група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група (p=0,14).

Двойна антитромбоцитна терапия (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) при остър лек IS или TIA с умерен до висок риск

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

CHANCE (клопидогрел при високорискови пациенти с остри неинвалидизиращи мозъчносъдови събития - Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 5 170 пациенти от Китай с остра TIA (ABCD2 резултат ≥ 4) или остър лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите в двете групи са получили открито АСК на ден 1 (в доза, варираща от 75 до 300 mg, по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел-АСК, са получили натоварваща доза 300 mg клопидогрел на ден 1, последвана от доза 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти, и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 21-ви. Пациентите, рандомизирани в групата на АСК, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност е всяко ново събитие на инсулт (исхемичен и хеморагичен) през първите 90 дни след остър лек IS или TIA с висок риск. Това е настъпило при 212 пациенти (8,2%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 303 пациенти (11,7%) в групата на АСК (коефициент на риск [HR], 0,68; 95% доверителен интервал [CI], 0,57 до 0,81; $P < 0.001$). IS е настъпил при 204 пациенти (7,9%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 295 (11,4%) в групата на АСК (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 до 0,81; $P < 0.001$). Хеморагичен инсулт е наблюдаван при 8 пациенти във всяка от двете групи в изпитването (0,3% от всяка група). Умерен или тежък кръвоизлив е наблюдаван при седем пациенти (0,3%) в групата на клопидогрел – АСК и при осем (0,3%) в групата на АСК ($P = 0,73$). Честотата на всяко събитие на кървене е 2,3% в групата на клопидогрел – АСК, в сравнение с 1,6% в групата на АСК (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 до 2,10; $P = 0,09$).

POINT (Инхибиране, насочено към тромбоцитите при новопоявила се TIA и лек исхемичен инсулт – Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 4 881 пациенти от цял свят с остра TIA (ABCD2 резултат ≥ 4) или лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Всички пациенти в двете групи са получавали открито АСК в дните от 1-ви до 90-ти (50 - 325 mg по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел, са получили натоварваща доза 600 mg клопидогрел на 1-ви ден, последвана от 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти. Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност включва големи исхемични събития (IS, MI или смърт от исхемично съдово събитие) на ден 90. Това е настъпило при 121 пациенти (5,0%) в групата на клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 160 пациенти (6,5%), получавали АСК само (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 до 0,95; $P = 0,02$). Вторичният резултат IS е настъпил при 111 пациенти



(4,6%), получавали клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 155 пациенти (6,3%), получавали АСК самостоятелно (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; P = 0,01). Първичният резултат за безопасност голям кръвоизлив е настъпил при 23 от 2 432 пациенти (0,9%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 10 от 2 449 пациенти (0,4%), получавали АСК самостоятелно (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; P = 0,02). Неголям кръвоизлив е настъпил при 40 пациенти (1,6%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 13 (0,5%), получавали АСК самостоятелно (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; P = 0,001).

Анализ във времето на проучванията CHANCE и POINT

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

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

Брой събития					
Резултати за CHANCE и POINT	Назначено лечение	Общо	1-ва седмица	2-ра седмица	3-та седмица
<u>Големи исхемични събития</u>	АСК (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+АСК (n=5,016)	328	217	30	14
	Разлика	130	113	6	7
<u>Голям кръвоизлив</u>	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 получават лечение с VKA поради невъзможност или нежелание.

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

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

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



Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), необходимост от клопидогрел или перорални антикоагуланти (ОАС) или непоносимост към някое от двете съединения.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите, включени в проучването ACTIVE-A, не са били в състояние да приемат VKA поради преценка на лекаря, невъзможност за мониториране на INR (международно нормализирано съотношение), предиспозиция към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите решението на лекаря е било основано на нежеланието на пациента да приема VKA.

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

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

Педиатрична популация

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5 μM 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 дневно, клопидогрел се резорбира бързо. Средната максимална плазмена концентрация на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2 – 2,5 ng/ml след еднократна орална доза 75 mg) се наблюдава



приблизително 45 минути след приемането на дозата. Резорбцията е най-малко 50%, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (98% и 94% респективно). Свързването е ненаситено *in vitro* в широк концентрационен обхват.

Биотрансформация

Клопидогрел интензивно метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизира чрез два основни метаболитни пътя: единият, опосредстван от естерази и водещ до хидролиза в негов неактивен метаболит, дериват на карбоксиловата киселина (85% от циркулиращите метаболити) и друг, осъществяван посредством множество цитохроми P450. Клопидогрел първо се метаболизира до междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел, и чрез неговата последваща хидролиза се формира тиолов дериват, който представлява активния метаболит на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с помощта на няколко други CYP ензима, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори и по този начин инхибира агрегацията на тромбоцитите.

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 перорален прием на маркиран с C_{14} клопидогрел при мъже приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% чрез фекалиите за 120-часов интервал след приема. След еднократна орална доза от 75 mg, полуживотът на клопидогрел е приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно и многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на клопидогрел, измерени чрез анализ на *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите метаболизатори от бялата (85%) и азиатската (99%) раса. Други алели, свързани с липсващ или намален метаболизъм, са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент със статус на слаб метаболизатор ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизиращи генотипове са приблизително 2% за бялата раса, 4% за черната раса и 14% за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит, 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 еднократна дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24% (24 час) и 37% (ден 5), в сравнение с IPA от 39% (24 час) и 47% (ден 5).



58% (ден 5) при екстензивните метаболитори и 37% (24 час) и 60% (ден 5) при междинните метаболитори. Когато слабите метаболитори 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 метаболитори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи 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 метаболитори и 72% за слабите метаболитори, 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 метаболитори.

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

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

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

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

Специални популации

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

Бъбречни увреждания/нарушения

След многократни дневни дози от 75 mg клопидогрел при хора с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибицията на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е по-ниска (25%) от тази, наблюдавана при здрави индивиди, обаче удължаването на времето на кървене е подобно на това, наблюдавано при здрави хора, получаващи дневна доза 75 mg клопидогрел. В заключение клиничната поносимост е добра при всички пациенти.

Чернодробни увреждания/нарушения

След многократни дневни дози от 75 mg клопидогрел за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибицията на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е подобна на тази, наблюдавана при здрави индивиди. Средното удължаване на времето на кървене е също подобно в двете групи.

Раси

Преобладаване на CYP2C19 алели, които кореспондират с междинния и бавния метаболитизъм, се различават според расата/етноса (виж фармакогенетика). Налице са ограничени литературни



данни за азиатската популация, за да се оцени клиничното приложение на генотипа на CYP върху клиничния изход от събитието.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните изпитвания с плъхове и маймуни, при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната дневна доза от 75 mg при хора, най-често се установяват чернодробни промени, които са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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

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

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

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци.

Когато се прилага при кърмещи плъхове предизвиква слабо забавяне на развитието на поколенията. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че основното 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

Ядро:

Целулоза, микрокристална

Манитол

Хидроксипропилцелулоза

Кросповидон (тип А)

Лимонена киселина монохидрат

Макрогол 6000

Стеаринова киселина

Талк

Филмово покритие:

Хипромелоза (Е 464)

Лактоза монохидрат

Червен железен оксид (Е 172)

Триацетин (Е 1518)

Титанов диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години



6.4 Специални условия на съхранение

В PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, да се съхранява при температура под 25° C.
В PA/ALL/PVC/алуминиеви блистери, този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 филмирани таблетки в PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери или блистери в PA/ALL/PVC-алуминиево фолио (Alu-Alu), опаковани в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100223

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

31.03.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2021 г.

