

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Vatoud 75 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 75 mg клопидогрел (во форма на бесилат).

Експципенти со познат ефект:

Една филм-обложена таблета содржи 2.6 mg лактоза монохидрат.

За комплетна листа на експципенси, погледнете ја секцијата 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Vatoud 75 mg таблетите се розеви, округлести, биконвексни, филм-обложени.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

*Превенција на атеротромботични настани*

Клопидогрелот е индициран кај:

- Возрасни пациенти кои доживеале миокарден инфаркт ( од неколку дена до помалку од 35 дена после инфарктот), исхемичен мозочен удар (од 7 дена до помалку од 6 месеци) или потврдена периферна артериска болест.
- Возрасни пациенти кои страдаат од акутен коронарен синдром:
  - Акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот (нестабилна ангина, или инфаркт на миокардот, без Q бран) вклучувајќи ги и пациентите кои ќе бидат подложени на стентирање после перкутана коронарна интервенција, во комбинација со ацетилсалицилна киселина (АСА).
  - Миокарден инфаркт со елевација на ST-сегментот, во комбинација со АСА, кај медицински третирани пациенти, подобни за терапија со тромболитици.

*Превенција од атеротромботични и од тромбоемболични настани кај атријална фибрилација.*

Кај возрасни пациенти со атријална фибрилација кои имаат најмалку еден ризик фактор за васкуларни настани, кои не се погодни за терапија со антагонисти на Витамин К (ВКА) и кои имаат низок ризик од крварење, клопидогрел е индициран во комбинација со АСА за превенција од атеротромботични и тромбоемболиски настани, вклучително и мозочен удар.

За повеќе информации, погледнете ја секцијата 5.1.

#### 4.2 Дозирање и начин на администрација



## Дозирање

- Возрасни и постари лица

Клопидогрел треба да се дава како единечна дневна доза од 75 mg.

Кај пациенти кои страдаат од акутен коронарен синдром:

- Акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот (нестабилна ангина, или инфаркт на миокардот, без Q бран) терапијата треба да започне со единечна ударна доза од 300 mg а потоа се продолжува со доза од 75 mg еднаш дневно (заедно со ацетилсалицилна киселина -ASA од 75 mg-325 mg дневно). Бидејќи повисоките дози на ацетилсалицилна киселина биле асоцирани со повисок ризик на крварење, се препорачува дозата на ASA да не биде поголема од 100 mg. Формално, не е утврдено оптимално времетраење на терапијата. Податоците од клиничките испитувања поддржуваат примената на оваа терапија до 12 месеци, а максималниот бенефит од терапијата бил забележан во третиот месец од примената. (Видете секција 5.1).
- Миокарден инфаркт со елевација на ST-сегментот: клопидогрелот се дава како единечна дневна доза од 75 mg иницирана со ударна доза од 300 mg во комбинација со ацетилсалицилна киселина со или без тромболитици. Кај пациентите над 75 години, клопидогрелот се започнува без ударна доза. Комбинираната терапија треба да започне што е можно порано после појавата на симптомите, и треба да продолжи најмалку 4 недели. Бенефитот на комбинацијата клопидогрел со ASA во период после 4 недели, не е испитана (секција 5.1).

Кај пациенти со атријална фибрилација, клопидогрелот треба да се дава како единечна доза од 75 mg. Администрација на ASA (75-100 mg дневно) треба да започне и да продолжи во комбинација со клопидогрел (секција 5.1).

- Ако се пропушти доза:
  - Ако се поминати помалку од 12 часа од регуларното време на земање на лекот: пациентите треба веднаш да ја земат дозата а потоа да ја земат следната доза во регуларното предвидено време.
  - Ако се поминати повеќе од 12 часа: пациентот треба да ја земе следната доза во предвиденото време, и не треба да ја дуплира дозата.
- Педијатриска популација  
Клопидогрел не треба да се применува кај деца поради тоа што не е утврдена неговата ефикасност кај оваа популација (видете секција 5.1).
- Бубрежно нарушување  
Терапевтските искуства се лимитирани кај пациенти со бубрежно нарушување (секција 4.4).
- Хепатално нарушување  
Терапевтското искуство е лимитирано кај пациенти со умерено хепатално нарушување, кај кои може да се јави хеморагична дијатеза (секција 4.4).

### Начин на администрација

За перорална примена.

Може да се зема со или без храна.

### 4.3 Контраиндикации



- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите, наброени во секција 6.1.
- Тешко хепатално нарушување
- Активно патолошко крварење како пептичен улкус или интракранијална хеморагија.

#### 4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

##### *Крварење и хематолошки нарушувања*

Поради ризикот од крварење, и од хематолошки несакани реакции, секогаш кога клиничките симптоми во текот на терапијата сугерираат зголемено крварење, треба веднаш да се направи крвна слика, и/или други потребни испитувања (видете секција 4.8). Како што важи и за другите антиромбоцитни лекови, клопидогрел треба со внимание да се применува кај пациенти кои може да имаат зголемен ризик од крварење поради траума, операција, или друга патолошка состојба, и пациенти кои примаат ASA, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучително Cox-2 инхибитори, или селективни серотонин реаптејк инхибитори (SSRIs).

Пациентите треба да бидат внимателно следени за евентуална појава на крварење, вклучително и окултно крварење, особено за време на првите недели од терапијата, и/или после инвазивни процедури на срцето, или операција. Истовремена администрација на клопидогрел со орални антикоагуланси не се препорачува, бидејќи може да се зголеми интензитетот на крварење (видете секција 4.5).

Ако пациентот се подложува на елективна операција, и ако антиагрегантниот ефект привремено е непотребен, треба да се прекине земањето на клопидогрел 7 дена пред операцијата. Пациентите треба да ги информираат лекарите и стоматолозите дека земаат клопидогрел, пред закажувањето на операцијата, и пред да се земе било кој нов медицински производ. Клопидогрелот го продолжува времето на крварење и треба да се применува со внимание кај пациенти кои имаат лезии со тенденција за крварење (особено гастроинтестинални и интраокуларни).

Пациентите треба да бидат информирани дека крварењето може да трае подолго од вообичаеното кога се применува клопидогрел (сам или во комбинација со ASA), и дека треба да го пријават секое невообичаено крварење (по место или времетраење) на својот лекар.

##### *Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР)*

Тромботична тромбоцитопенична пурпура е многу ретко пријавувана после примената на клопидогрел, некогаш после кратка експозиција. Се карактеризира со тромбоцитопенија и со микроангиопатичка хемолитичка анемија асоцирана со невролошки наоди, бубрежна дисфункција или треска.

ТТР е потенцијално фатална состојба за која е неопходна итна терапија, вклучително плазмафереза.

##### *Стектата хемофилија*

Стектата хемофилија е пријавувана после примена на клопидогрел. Во случаи на потврдено продолжено изолирано активирано Парцијално тромбoplastинско време (аРТТ) со или без крварење, треба да се земе во предвид постоење на стекната хемофилија. Пациентите со потврдена дијагноза на стекната хемофилија, треба да бидат третирани од страна на специјалисти, а терапијата со клопидогрел треба да се прекине.



#### *Неодамнешен исхемичен мозочен удар*

Поради недостаток на податоци, клопидогрел не може да се препорача за време на првите 7 дена после акутен исхемичен мозочен удар.

#### *Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)*

Фармакогенетика: Кај пациенти кои се слаби CYP2C19 метаболизатори, клопидогрелот во препорачаните дози создава помалку активен метаболит, и има послаба антиагрегантна функција. Постојат тестови за утврдување на CYP2C19 генотипот.

Бидејќи клопидогрел се метаболизира до активниот метаболит делумно преку ензимот CYP2C19, употребата на медицински производи кои ја инхибираат активноста на овој ензим ќе придонесат до редуцирано ниво на активниот метаболит на клопидогрел. Клиничката релевантност од оваа интеракција е неизвесна. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена примена на силни или умерени CYP2C19 инхибитори (видете секција 4.5, листа на CYP2C19 инхибитори, видете исто така секција 5.2).

#### *Вкрстени реакции помеѓу тиенопиридини*

Пациентите треба да се испитаат дали некогаш имале преосетливост на тиенопиридини (како клопидогрел, тиклопидин, прасугрел) бидејќи пријавена е вкрстена реактивност помеѓу тиенопиридините (видете секција 4.8). Тиенопиридините може да предизвикаат благи до тешки алергиски реакции како исип, ангиоедем или хематолошки вкрстени реакции како тромбцитопенија и неутропенија. Пациентите кои развиле претходна алергиска реакција и/или хематолошка реакција на еден од тиенопиридините, имаат зголемен ризик од развивање на иста или поинаква реакција на друг тиенопиридин. Се советува следење на знаци за хиперсензитивност кај пациенти со позната алергија на тиенопиридини.

#### *Бубрежна инсуфициенција*

Терапевтското искуство со клопидогрел е лимитирано кај пациенти со бубрежна инсуфициенција.

Поради тоа, клопидогрел треба со внимание да се употребува кај овие пациенти (видете секција 4.2).

#### *Хепатална инсуфициенција*

Лимитирани се искуствата кај пациенти со умерена хепатална болест кои може да имаат зголемен ризик од крварење. Поради тоа, клопидогрел треба да се применува со внимание кај овие пациенти (видете секција 4.2).

#### *Екscипиенси*

Vatoud содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на Ларр- лактаза, или гликозно-галактозна малапсорпција, не треба да го употребуваат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други медицински производи, и други форми на интеракција**

*Орални антикоагуланси:* Не се препорачува истовремена употреба на клопидогрел со орални антикоагуланси, бидејќи може да се зголеми интензитетот на крварењето (видете секција 4.4). Иако администрацијата на клопидогрел 75 mg/ден не ја промени фармакокинетиката на с-варфарин или на Интернационалниот Стандардизиран Однос (INR) кај пациенти кои долго време примаат варфарин, коадминистрацијата на клопидогрел со варфарин го зголемува ризикот од крварење, поради независните ефекти врз хемостазата.



*Гликопротеински IIb/IIIa инхибитори:* клопидогрел треба да се применува со внимание кај пациенти кои истовремено примаат гликопротеински IIb/IIIa инхибитори (видете секција 4.4).

*Ацетилсалицилна киселина (ASA):* ASA не ја менува ADP индуцираната инхибиција на тромбоцитната агрегација предизвикана со клопидогрел, но клопидогрелот го потенцира ефектот на ацетилсалицилната киселина на тромбоцитна агрегација предизвикана од колаген.

Како и да е, истовремената администрација на 500 mg ASA двапати дневно во тек на еден ден не го зголемува значително пролонгирањето на времето на крварење, предизвикано од клопидогрел. Фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и ацетилсалицилна киселина е можно, и доведува до зголемен ризик од крварење. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на овие два лека, (видете секција 4.4). Сепак, клопидогрел и ацетилсалицилна киселина се даваат заедно до една година (видете секција 5.1).

*Хепарин:* Во клиничка студија изведена на здрави доброволци, истовремената примена на клопидогрел не довела до потреба од модификација на дозата на хепарин, ниту пак дошло до промена на ефектот на хепаринот врз коагулацијата. Кoadминистрацијата на хепарин не влијаела на инхибицијата на тромбоцитната агрегација предизвикана од клопидогрел. Можна е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и хепарин, која доведува до зголемен ризик од крварење. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на овие два лека (видете секција 4.4).

*Тромболитици:* Безбедноста на истовремената примена на клопидогрел, фибрин или нефибрински специфични тромболитици и хепарин била потврдена кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот. Инцидентата на клинички значајно крварење била слична со онаа забележана кога тромболитиците и хепаринот се даваат истовремено со ацетилсалицилна киселина. (видете секција 4.8).

*Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ):* Во клиничка студија изведена врз здрави доброволци, истовремена администрација на клопидогрел и напроксен довела до зголемено окултно крварење од гастроинтестиналниот систем. Како и да е, поради недостаток на студии со други НСАИЛ, сеуште не е јасно дали постои зголемен ризик од гастроинтестинални крварења со сите НСАИЛ. Затоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на НСАИЛ, вклучително и Cox-2 инхибиторите со клопидогрел. (видете секција 4.4).

*Инхибитори на селективното превземање на серотонинот (SSRI):* бидејќи SSRI влијаат на тромбоцитната активација, и го зголемуваат ризикот од крварење, истовремената администрација со клопидогрел треба да биде под зголемено внимание.

*Истовремена терапија со други лекови:* Бидејќи клопидогрел се метаболизира во негов активен метаболит делумно преку ензимот CYP2C19, употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим, ќе резултира со намалено ниво на активен метаболит на клопидогрел. Клиничкото значење на оваа интеракција е неизвесно. Треба да се избегнува истовремена примена на јаки или умерени инхибитори на CYP2C19 со клопидогрел (секции 4.4 и 5.2).

Лекови кои го инхибираат ензимот CYP2C19 се: омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

*Инхибитори на протонската пумпа (PPI):*

Омепразол 80 mg еднаш дневно администриран или истовремено со клопидогрел, или 12 часа помеѓу администрациите на двата лека, ја намалил експозицијата на активниот



метаболит за 45% (ударна доза) и за 40% (доза на одржување). Намалувањето било асоцирано со 39% (ударна доза) и 21% (доза на одржување) намалување на инхибицијата на тромбоцитната агрегација. Се смета дека и есомепразол има слична интеракција со клопидогрел.

Постојат неконзистентни податоци за фармакокинетска/фармакодинамска интеракција од истовремена употреба на омепразол и есомепразол со клопидогрел. Овие податоци од опсервациски и од клинички студии се однесуваат на големи кардиоваскуларни настани. Како мерка на претпазливост, не се препорачува истовремена примена на омепразол или на есомепразол со клопидогрел (видете секција 4.4).

Помалку изразено намалување на метаболитот од клопидогрел, е забележано при негова истовремена примена со пантопразол или лансопразол.

Плазматската концентрација на активниот метаболит беше редуцирана за 20% (ударна доза) и за 14% (доза на одржување) при истовремена примена со пантопразол 80 mg еднаш дневно. Ова било асоцирано со средна инхибиција на тромбоцитна агрегација за 15% и за 11% соодветно. Овие резултати укажуваат дека клопидогрел може да биде применет истовремено со пантопразол.

Не постојат докази дека други медицински производи кои го намалуваат стомачниот ацидитет како H<sub>2</sub> блокатори (освен циметидин кој е инхибитор на CYP2C19), или антациди, влијаат врз антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други медицински производи:

Спроведени се и други клинички студии со цел да се испитаат потенцијалните фармакокинетски и фармакодинамски интеракции. Не се забележани клинички значајни фармакодинамски интеракции кога клопидогрел бил администриран истовремено со атенолол, нифедипин, или со двата заедно.

Фармакодинамската активност на клопидогрел не била значително засегната од истовремената администрација со фенобарбитол или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин, или на теофилин, не била променета при коадминистрација со клопидогрел. Антацидите не го менуваат степенот на апсорпција на клопидогрел.

Податоците од студијата CAPRIE укажуваат дека лековите фенитоин и толбутамид, кои се метаболизираат со ензимот CYP2C9 може безбедно да се коадминистрираат со клопидогрел.

Освен горенаведените информации за интеракции со одредени лекови, интеракциски студии за клопидогрел со лекови кои најчесто се даваат кај пациенти со атеротромботична болест – не се направени.

Како и да е, пациентите кои учествуваа во клинички студии со клопидогрел, истовремено примаа различни лекови, како диуретици, бета блокатори, АКЕ инхибитори, калциум антагонисти, лекови кои го намалуваат холестеролот, коронарни вазодилатори, антидијабетици (вклучително и инсулин), антиепилептици и GPIIb/IIIa антагонисти, и нема докази за клинички значајни несакани интеракции.

#### **4.6 Фертилитет, бременост и доене**

##### *Бременост*

Бидејќи не постојат расположливи податоци за експозиција на клопидогрел за време на бременост, како мерка на претпазливост не се препорачува негова употреба за време на бременоста.



Студиите изведени врз животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето, и постнаталниот развој (видете секција 5.3).

#### *Доење*

Не е познато дали клопидогрел се излучува во хуманото млеко. Студиите изведени врз животни, укажуваат дека клопидогрелот се излучува во млекото. Како мерка на претпазливост, доењето не треба да се продолжи за време на терапија со Vatoud.

#### *Фертилитет*

Во студиите изведени врз животни, клопидогрелот не довел до промени во фертилитетот.

### **4.7 Ефекти врз способноста за управување со моторни возила и со машини**

Vatoud нема, или има незначитено влијание врз способноста за управување со моторни возила и со машини.

### **4.8 Несакани дејства**

#### *Резиме на безбедносниот профил*

Безбедноста на клопидогрел е испитувана кај повеќе од 44000 пациенти кои учествувале во клинички студии, вклучително и 12000 пациенти лекувани со клопидогрел една година, или подолго.

Клопидогрел 75 mg/ден бил споредуван со ASA 325 mg/ден во студијата CAPRIE, без оглед на возраст, пол или раса. Клинички релевантни несакани дејства се забележани во студиите CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A, и истите се дискутирани подолу. Исто така, постојат и несакани дејства кои биле спонтано пријавувани.

Крварење е најчестото несакано дејство пријавувано како од клиничките студии, така и од постмаркетиншките искуства, каде најчесто било пријавувано во првите три месеци од терапијата.

Во студијата CAPRIE, кај пациентите кои примале клопидогрел или ASA, вкупната инциденца на било кое крварење изнесувала 9.3%. Инциденцата на тешки случаи била слична за клопидогрел и за ASA.

Во студијата CURE не биле забележани големи крварења при комбинирање на клопидогрел плус ASA во период од 7 дена после хируршка интервенција на коронарен бајпас, кои ја прекинале терапијата подолго од 5 дена пред хируршката интервенција. Кај пациентите кои останале на терапија во последните 5 дена пред хируршката бајпас интервенција инциденцата на крварење била 9.6% за клопидогрел плус ASA и 6.3% за плацебо плус ASA.

Во студијата CLARITY, инциденцата на крварења во групата која примала клопидогрел со ASA била поголема отколку во групата која примала плацебо плус ASA. Инциденцата на големи крварења била слична во двете групи. Подгрупите на пациенти биле дефинирани во однос на базичните карактеристики и во однос на типот на фибринолитичка терапија и на терапија со хепарин.

Во студијата COMMIT, вкупната стапка на нецеребрални големи крварења, или на церебрални крварења, била ниска, и слична во двете групи.



Во студијата ACTIVE-A, стапката на големи крварења била повисока во групата која примала клопидогрел плус ASA, отколку во групата која примала плацебо плус ASA (6.7% наспроти 4.3%). Големите крварења воглавно биле екстракранијални во обете групи (5.3% во групата клопидогрел + ASA; 3.5% во групата плацебо +ASA), особено од гастроинтестиналниот тракт (3.5% наспроти 1.8%). Пораст на интракранијални хеморагии бил забележан во групата клопидогрел плус ASA, во однос на групата која примала плацебо плус ASA (1.4% наспроти 0.8%, соодветно). Немало статистички значителни разлики во стапките на фатално крварење (1.1% во групата клопидогрел + ASA и 0.7% во групата плацебо +ASA), и на хеморагичен мозочен удар (0.8% и 0.6%, соодветно) помеѓу групите.

*Табеларен приказ на несаканите дејства*

Несаканите дејства кои се јавиле за време на клиничките студии, или кои биле спонтано пријавени, се прикажани во табелата подолу. Според честотата, поделени се на: чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); помалку чести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ); многу ретки ( $< 1/10,000$ ), непознато (неможе да се процени од расположливите податоци). Несаканите дејства се групирани по органски системи, и по намалување на сериозноста.

Органски систем	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки непознато*
Нарушување на крвта и на лимфниот систем		Тромбоцитопенија, леукопенија, еозинофилија	Неутропенија вклучително тешка неутропенија	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (видете дел 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија, стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем				Серумска болест, анафилактични реакции вкрстена реакција на преосетливост помеѓу тиенопиридините (како тиклопидин, прасугрел) (видете дел 4.4)*
Психијатриски нарушувања				Халуцинации, конфузии
Нарушувања на нервниот систем		Интракранијално крварење (во некои случаи е пријавен фатален исход) главоболка,		Taste disturbances



		парестезии, зашеметеност		
Нарушувања на очите		Крварење во очите (коњунктивно окуларно, ретинално)		
Нарушувања на ушите и лабиринтот			Вртоглавица	
Васкуларни нарушувања	Хематом			Сериозно крварење, крварење од оперативна рана, васкулитис, хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Епистакса			Крварења од респираторниот систем (хемоптиза, пулмонална хеморагија), бронхоспазам, интерстициелен пневмонитис, еозинофилна пневмонија
Гастроинтестинални нарушувања	Гастроинтестинално крварење, дијареа, абдоминална болка, диспепсија	Желудочен улкус и дуоденален улкус, гастритис, повраќање, гадење, констипација, флатуленција	Ретроперитонеална хеморагија	Гастроинтестинална и ретроперитонеална хеморагија со фатален исход, панкреатитис, колитис (вклучително улцеративен или лимфоцитен колитис), стоматитис
Хепатобилијарни нарушувања				Акутна срцева инсуфициенција, хепатитис, абнормални функционални хепатални тестови
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Модринки	Исип, сврабеж, крварење од кожата (пурпура)		Булозен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Stevens Johnson-ов синдром, мултиформен еритем), ангиоедем, синдром на преосетливост предизвикана со лекови, исип од лекови со еозинофилија и системски симптоми



				(DRESS), исип еритематозен или ексфолијативен, уртикарија, егзем, лихен планус
Нарушувања на мускулоскелет -но сврзно ткиво и на коските				Мускуло-скелетно крварење (хемартроза), артритис, артралгија, миалгија
Нарушувања на бубрезите и на уринарните патишта		Хематурија		Гломерулонефритис, зголемен креатинин во крвта
Општи нарушувања, и нарушувања на местото на администрација	Крварење на местото на инјектирање			Треска
Испитувања		Продолжено време на крварење, намален број на неутрофили, зголемен број на тромбоцити		

\* Информации поврзани со клопидогрел со непозната фреквенција.

#### Пријавување на суспектни несакани дејства

Постмаркетиншко пријавување на суспектни несакани дејства е многу важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на бенефит/ризик балансот на медицинскиот производ. Лекарите треба да го пријават секое суспектно несакано дејство преку постапка која е регулирана со национална регулатива.

#### **4.9 Предозирање**

Предозирањето со клопидогрел може да доведе до продолжено време на крварење и последични компликации од крварењето. При појава на крварење треба да се примени соодветна терапија.

Не постои антидот. Ако е потребна итна корекција на крварењето, се врши трансфузија на тромбоцити.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ**

#### **5.1 Фармакодинамски особености**

Фармакотерапевтска група: инхибитори на тромбоцитна агрегација со исклучок на хепарин, АТС код: B01AC-04.

*Механизам на дејство*



Клопидогрел е пролек, еден од неговите метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегација. Клопидогрел мора да се метаболизира преку CYP450 ензимите, при што се добива активниот метаболит кој ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите. Активниот метаболит на клопидогрел селективно го инхибира сврзувањето на аденозин дифосфатот (ADP) за P2Y<sub>12</sub> рецепторите кои се наоѓаат на површината на тромбоцитите и последичната ADP посредувана активација на гликопротеинскиот GPIIb/IIIa комплекс, и на тој начин ја инхибира тромбоцитната агрегација.

Поради ирверзилното сврзување, тромбоцитите кои се подложени на дејството на клопидогрел се засегнати до крајот на нивните животи (околу 7-10 дена) и обновувањето на нормалната тромбоцитна функција се појавува во согласност со брзината на тромбоцитниот обрт.

Клопидогрел, исто така ја инхибира тромбоцитната агрегација индуцирана од други лекови, на тој начин што го блокира засилувањето на тромбоцитната активација преку ослободениот ADP.

Поради фактот што активниот метаболит се формира од страна на CYP450 ензимите, кои кај некои лица се полиморфни, или се предмет на инхибиција од страна на други медицински производи, произлегува дека сите пациенти нема да имаат адекватна инхибиција на тромбоцитите.

#### *Фармакодинамски ефекти*

Повторуваните дози од 75 mg/ден предизвикуваат значителна инхибиција на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација од првиот ден, која прогресивно се зголемува до постигнување на динамична рамнотежа помеѓу третиот и седмиот ден.

Во стадиумот на динамична рамнотежа, просечното ниво на инхибиција со доза од 75 mg/ден изнесува помеѓу 40% и 60%. Тромбоцитната агрегација, и времето на крварење постепено се враќаат на базичните вредности околу 5 дена после прекинување на терапијата.

#### *Клиничка безбедност и ефикасност*

Безбедноста и ефикасноста на клопидогрел е евалуирана во 5 дупло-слепи студии, со вклучени преку 88.000 пациенти. Тоа се студиите:

CAPRIE – каде е вршена споредба на клопидогрел со ASA, и CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A каде е споредуван клопидогрел со плацебо, обата давани во комбинација со ASA и со друга стандардна терапија.

#### *Неодамнешен миокарден инфаркт (MI), неодамнешен мозочен удар или потврдена периферна артериска болест*

Студијата CAPRIE вклучила 19.185 пациенти со атеротромбоза која се манифестирала преку неодамнешен миокарден инфаркт (<35 дена), неодамнешен мозочен исхемичен мозочен удар (помеѓу 7 дена и 6 месеци) или потврдена периферна артериска болест. Пациентите биле рандомизирани на клопидогрел 75 mg/ден или ASA 325 mg/ден, и биле следени 1 до 3 години. Во подгрупата на пациенти со миокарден инфаркт, повеќето пациенти примале ASA во првите неколку денови после акутниот инфаркт на миокардот.

Клопидогрелот значително ја намалил инциденцата на нови исхемични настани (комбинирана завршна точка на миокарден инфаркт, исхемичен мозочен удар и васкуларна смрт) во споредба со ASA. Со анализа на податоците е утврдено дека 939 настани биле забележани во групата со клопидогрел, а 1020 настани во групата со ASA (релативна редукција на ризик 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4]; p=0.045), што кореспондира со податокот дека на секои 1000 пациенти, лекувани во период од 2 години дополнителни 10 пациенти [CI: 0 to 20] ќе бидат превенирани од исхемичен настан.



Анализите на вкупен морталитет било секундарна точка за анализа, и во однос на овој параметар не биле забележани значителни разлики помеѓу клопидогрел (5.8%) и ASA (6.0%).

Анализата на подгрупите кои имале една од претходно наведените состојби (миокарден инфаркт, мозочен удар или периферна артериска болест - PAD) покажала дека најголем бенефит имала групата со PAD (постигната статистичка сигнификансност  $p=0.003$ ), особено пациентите кои имале претходна историја на миокарден инфаркт (релативна редуција на ризик = 23.7%; CI: 8.9 to 36.2), а послаби резултати (не се разликуваат значително од ASA) биле забележени во групата со мозочен удар (релативна редуција на ризик = 7.3%; CI: -5.7 to 18.7 [ $p=0.258$ ]). Кај пациентите кои биле вклучени во студијата поради неодамнешен миокарден инфаркт, клопидогрел покажал нумеричка инфериорност но без статистички разлики од ASA (RRR = -4.0%; CI: -22.5 to 11.7 [ $p=0.639$ ]). Анализата на подгрупите покажала дека користа од примената на клопидогрел кај пациенти постари од 75 години била помала отколку кај пациенти помлади од 75 години.

Поради тоа што CAPRIE студијата нема моќ за анализа на одделните подгрупи, не е јасно дали забележаните разлики во релативната редуција на ризик се реални, или претставуваат можност.

#### *Акутен коронарен синдром*

Во студијата CURE биле вклучени 12.562 пациенти со акутен коронарен синдром, без елевација на ST сегментот (нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q-бран), кои во последните 24 часа имале нова епизода на болка во градите или симптоми поврзани со исхемија. Пациентите имале ЕКГ промени компатибилни со нова исхемија, или зголемени срцеви ензими (тропонини I или T најмалку два пати повисоко од нормалното). Пациентите биле рандомизирани на клопидогрел (300 mg ударна доза следена со 75 mg/ден, N=6,259) или плацебо (N=6,303), обете дадени во комбинација со ASA (75-325 mg еднаш дневно) и останатите стандардни терапии. Пациентите биле третирани во период од 1 година. Во студијата CURE, 823 (6.6%) истовремено примале терапија со GPIIb/IIIa рецепторен антагонист. Хепарини биле администрирани на повеќе од 90% од пациентите а релативната стапка на крварење помеѓу клопидогрел и плацебо не била значително засегната од конкомитантната терапија со хепарин.

Бројот на пациенти кои доживеале примарна завршна точка (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или мозочен удар) изнесувал 582 (9.3%) во групата третирана со клопидогрел, и 719 (11.4%) во групата третирана со плацебо, 20% релативна редуција на ризик (95% CI of 10%-28%;  $p=0.00009$ ) за групата третирана со клопидогрел (17% релативна редуција на ризик кога пациентите биле третирани конзервативно, 29% кога биле подложени на перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) со или без стентирање и 10% за оние подложени на коронарен артериски бајпас графт (CABG)). Нови кардиолошки настани биле превенирани (примарна завршна точка), со релативни редуции на ризик од 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), за време на 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни студиски интервали, соодветно. Може да се забележи дека 3 месеци после студијата, бенефитот забележан во групата клопидогрел + ASA не се зголемувал, додека ризикот од крварење постоел (видете секција 4.4).

Примената на клопидогрел во CURE била асоцирана со намалување на потребата за тромболитична терапија (релативна редуција на ризик = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) и за GPIIb/IIIa инхибитори (релативна редуција на ризик = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

Бројот на пациенти кои доживеале ко-примарна завршна точка (КВ смрт, миокарден инфаркт, мозочен удар или рефракторна исхемија) изнесувал 1,035 (16.5%) во групата



третирана со клопидогрел, и 1,187 (18.8%) во групата третирана со плацебо, 14% релативна редукција на ризик (95% CI of 6%-21%,  $p=0.0005$ ) за групата третирана со клопидогрел. Оваа корист се забележува и во однос на статистички значајното намалување на инциденцата на миокарден инфаркт [287 (4.6%) во групата третирана со клопидогрел и 363 (5.8%) во групата третирана со плацебо]. Немало забележителен ефект на стапката на рехоспитализација поради нестабилна ангина.

Резултатите добиени од популации со различни карактеристики (пр. Нестабилна ангина или миокарден инфаркт без Q бран, ниско или високо ниво на ризик, дијабет, потреба од реваскуларизација, возраст, пол, итн.) се совпаѓале со резултатите од примарната анализа. Особено, пост-хок анализата на 2.172 пациенти (17% од вкупната популација на студијата CURE) на кои им беше вграден стент (Stent-CURE), податоците покажаа дека клопидогрел споредуван со плацебо, покажал значителна редукција на релативен ризик од 26.2% во корист на клопидогрел за ко-примарната завршна точка (КВ смрт, миокарден инфаркт, мозочен удар) а исто така и релативна редукција на ризик од 23.9% за секундарната ко-примарна завршна точка (КВ смрт, миокарден инфаркт, мозочен удар или рефрактерна исхемија). Безбедносниот профил на клопидогрел во оваа подгрупа на пациенти не покажал ништо што би предизвикало загриженост. Резултатите од оваа подгрупа, се во согласност со останатите резултати од студијата.

Бенефитот од клопидогрел бил независен од другата акутна или хронична кардиоваскуларна терапија (како хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, медицински производи за намалување на липидите, бета блокатори, и АКЕ-инхибитори). Ефикасноста на клопидогрел била забележена независно од дозата на ASA (75-325 mg еднаш дневно).

Кај пациенти со миокарден инфаркт со акутна елевација на ST сегментот, безбедноста и ефикасноста на клопидогрел се евалуирани во 2 рандомизирани, плацебо контролирани, дупло-слепи студии - CLARITY и COMMIT.

Студијата CLARITY вклучила 3,491 пациент кои во првите 12 часа од почетокот на миокарден инфаркт со ST елевација се планирани за тромболитичка терапија. Пациентите примиле клопидогрел (300 mg ударна доза, следена со 75 mg/ден,  $n=1,752$ ) или плацебо ( $n=1,739$ ), обата во комбинација со ASA (150 до 325 mg ударна доза, следена со 75 до 162 mg/ден), фибринолитик и, кога е можно, хепарин. Пациентите биле следени 30 дена. Примарна завршна точка била појава на оклудирани артерија поврзана со инфарктот на ангиограмот, или смрт од повторен миокарден инфаркт пред коронарна ангиографија. За пациентите кои не подлегнале на ангиографија, примарна завршна точка била смрт од повторен миокарден инфаркт до 8-миот ден, или при отпуштање од болница. Популацијата на пациенти вклучила 19.7% жени и 29.2% пациенти  $\geq 65$  години. 99.7% од пациентите примале фибринолитици (фибрин специфични: 68.7%, не-фибрин специфични: 31.1%), 89.5% хепарин, 78.7% бета блокатори, 54.7% АКЕ инхибитори и 63% статини.

15.0% од пациентите од групата со клопидогрел и 21.7% од плацебо групата, ја достигнале примарната завршна точка, во вид на апсолутна редукција 6.7% и 36 % во корист на клопидогрел (95% CI: 24, 47%;  $p < 0.001$ ), воглавно поврзани со редукција на затната артерија која е основа за инфарктот.

Овој бенефит бил забележан во сите подгрупи на пациенти во однос на возраста, полот, локацијата на инфарктот, типот на употребен фибринолитик, или на хепарин.

Во 2x2 факторијалната студија COMMIT биле вклучени 45.852 пациенти, и тоа во првите 24 часа од почетокот на симптомите на суспектен миокарден инфаркт, со ЕКГ абнормалности кои ја докажуваат оваа дијагноза (ST елевација, ST депресија или блок на лева гранка). Пациентите примиле клопидогрел (75 mg/ден,  $n=22,961$ ) или плацебо



(n=22,891), во комбинација со ASA (162 mg/ден), во период од 28 дена или до испуштање од болница. Ко-примарни завршни точки биле смрт од било која причина и прва појава на реинфаркт, мозочен удар или смрт. Популацијата вклучила 27.8% жени, 58.4% од пациентите биле на возраст  $\geq 60$  години (26%  $\geq 70$  години) и 54.5% примиле фибринолитици.

Клопидогрелот значително го редуцирал релативниот ризик од смрт од било која причина за 7% (p = 0.029), и релативниот ризик од комбинација реинфаркт, мозочен удар или смрт за 9% (p = 0.002), претставувајќи апсолутна редукција од 0.5% и 0.9%, соодветно. Оваа корист била забележана кај сите групи на пациенти во однос на возраст, пол, со или без фибринолитична терапија, и била забележана во првите 24 часа.

#### *Атријална фибрилација*

Студиите ACTIVE-W и ACTIVE-A, (одделни студии во програмот ACTIVE), вклучувале пациенти со атријална фибрилација (AF) кои имале најмалку еден ризик фактор за васкуларни настани. Врз основа на критериумите за вклучување, лекарите ги групирале пациентите во групата ACTIVE-W ако биле кандидати за терапија со витамин К антагонисти (VKA) (како на пример варфарин). Студијата ACTIVE-A вклучувала пациенти кои не можеле да примат терапија со VKA (не можеле, или не сакале да ја примат таа терапија).

Студијата ACTIVE-W покажала дека антикоагулантната терапија со антагонисти на витаминот К била поефективна, отколку клопидогрел и ASA.

Студијата ACTIVE-A (N=7,554) била мултицентрична, рандомизирана, дупло-слепа, плацебо контролирана која ги споредувала клопидогрел 75 mg/ден + ASA (N=3,772) со плацебо + ASA (N=3,782). Препорачаната доза за ASA била 75 до 100 mg/ден. Пациентите биле третирани во период од 5 години.

Пациентите рандомизирани во програмот ACTIVE биле оние со документирана AF, односно или перманентна AF или најмалку 2 епизоди на интермитентна AF во последните 6 месеци, и кои имале најмалку еден од следниве ризик фактори: возраст  $\geq 75$  или 55 до 74 години и или дијабетес мелитус со потреба од терапија со лекови, или документиран претходен миокарден инфаркт или документирана коронарна артериска болест; терапија за системска хипертензија; претходен мозочен удар, транзиторна исхемична атака (TIA), системски емболус надвор од ЦНС, лево вентрикуларна дисфункција со лево вентрикуларна ејекциона фракција  $< 45\%$ ; или документирана периферна васкуларна болест. Главниот резултат CHADS2 изнесувал 2.0 (опсег 0-6).

Главни критериуми за исклучување на пациентите биле документиран пептичен улкус во претходните 6 месеци; претходни интрацеребрални хеморагии; значителна тромбоцитопенија (број на тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ); потреба за клопидогрел или за орални антикоагуланси; или интолеранција на било која од двете состојки.

73% од пациентите вклучени во студијата ACTIVE-A не биле во состојба да примаат витамин К антагонисти според проценката на докторот, постоела невозможност за усогласување на мониторинг според INR (интернационален нормализиран однос), имале предиспозиции за паѓање, или за траума на главата, или имале специфичен ризик од крварење; кај 26% од пациентите, одлуката на лекарот базирала на неволноста на пациентот да прими витамин К антагонист.

Од популацијата на пациенти, 41.8 % биле жени. Средна возраст била 71 година, 41.6% од пациентите биле на возраст  $\geq 75$  години. Вкупно 23.0% од пациентите примале антиаритмици, 52.1% бета блокатори, 54.6% АКЕ инхибитори, и 25.4% статини.



Бројот на пациенти кои ја достигнале примарната завршна точка (време до прва појава на мозочен удар, миокарден инфаркт, системска емболија надвор од ЦНС или васкуларна смрт изнесувала 832 (22.1%) во групата третирана со клопидогрел + ASA и 924 (24.4%) во групата која примала плацебо + ASA (релативна редукција на ризик од 11.1%; 95% CI од 2.4% до 19.1%;  $p=0.013$ ), примарно поради голема редукција на инциденцата од мозочен удар. Мозочен удар се јавил кај 296 (7.8%) од пациентите кои примале клопидогрел + ASA и кај 408 (10.8%) од пациентите кои примиле плацебо + ASA (релативна редукција на ризик, 28.4%; 95% CI, 16.8% до 38.3%;  $p=0.00001$ ).

#### *Педијатриска популација*

Во студија со зголемување на дозата кај 86 новороденчиња или доенчиња до 24 месеци кои имале ризик од тромбоза (студија PICOLO), клопидогрел бил евалуиран во последователни дози од 0.01, 0.1 и 0.2 mg/kg кај новороденчиња и доенчиња и 0.15 mg/kg само кај новороденчиња. Дозата од 0.2 mg/kg постигнала среден процент на инхибиција од 49.3% (5  $\mu$ M ADP—индуцирана тромбоцитна агрегација) која била компарабилна со истата кај возрасни пациенти, кои примале доза од 75 mg/ден.

Во рандомизирана, дуplo-слепа студија со паралелни групи (CLARINET), 906 педијатриски пациенти (новороденчиња и доенчиња) со цијанотична конгенитална срцева болест ублажена со артериски шант помеѓу системската и белодробната циркулација биле избрани да примат клопидогрел 0.2 mg/kg ( $n=467$ ) или плацебо ( $n=439$ ) заедно со основната терапија до втората фаза на операцијата. Средно време меѓу шантот за ублажување и првата администрација на лекот било 20 дена. Околу 88% од пациентите, истовремено примале ASA (во распон од 1 до 23 mg/kg/day). Немало значителна разлика помеѓу групата со примарен исход смрт, шант тромбоза или интервенција на срцето која е потребна кај доенчиња помали од 120 дена после настан од тромботичка природа (89 [19.1%] за групата со клопидогрел и 90 [20.5%] за плацебо групата) (видете секција 4.2). Крварењето било најчесто пријавувана несакана реакција и во групата со клопидогрел, и во групата со плацебо. Како и да е, не била констатирана разлика во степенот на крварење помеѓу двете групи. При долготрајно следење на безбедноста на оваа студија, 26 пациенти со шант, во првата година од животот, примале клопидогрел до својот 18 месец. Нема нови безбедносни податоци во текот на долготрајното следење.

Студиите CLARINET и PICOLO се изведувани со примена на приготвен раствор на клопидогрел. Во релативна студија за биорасположливост кај возрасни, приготвениот раствор на клопидогрел покажал сличен обем, и нешто повисока стапка на апсорпција на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит, во споредба со таблетата.

## **5.2 Фармакокинетски особености**

### *Апсорпција*

После единечна, и повторувани орални дози од 75 mg /ден, клопидогрелот брзо се ресорбира. Средните максимални вредности на непроменетиот клопидогрел во плазмата (околу 2.2-2.5 ng/ml после поединечна 75 mg орална доза) се регистрирани околу 45 после дозирањето. Апсорпцијата е најмалку 50%, базирана на уринарна екскреција на метаболитите на клопидогрел.

### *Дистрибуција*

Клопидогрел, и главниот циркулирачки (неактивен) метаболит *in vitro* реверзибилно се сврзуваат со хуманите плазматските протеини (98% и 94% соодветно). Сврзувањето е незаситено *in vitro* над широкиот опсег на концентрација.

### *Биотрансформација*



Клопидогрел екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Во услови *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира преку два главни метаболички патишта: едниот со помош на естерази кој доведува до хидролиза до неактивни деривати на карбоксилна киселина (85% од циркулирачките метаболити), и еден пат преку мултипните цитохроми P450. Клопидогрелот прво се метаболизира до 2-оксо клопидогрел, кој е интермедиерен метаболит. Потоа, интермедиерниот 2-оксо клопидогрел метаболит, минува во активен метаболит, тиол дериват на клопидогрел. *In vitro*, овој метаболен пат е посредуван од CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активниот тиолен метаболит кој е изолиран *in vitro*, брзо и иреверзибилно се сврзува со тромбоцитните рецептори, и на тој начин ја инхибира тромбоцитната агрегација.

$C_{max}$  на активниот метаболит е двапати повисока после примена на поединечна доза од 300-mg клопидогрел како ударна доза отколку по 4 дневна примена на доза на одржување од 75-mg.  $C_{max}$  се јавува околу 30 до 60 минути после дозирањето.

#### Елиминација

По орална примена на  $^{14}C$ -означен клопидогрел кај мажи, околу 50% бил екскретиран во урината а околу 46% во фецесот во интервал од 120-часа после дозирањето. После единечна орална доза од 75 mg, клопидогрел има полуживот од околу 6 часа. Полувремето на елиминација на главниот циркулирачки, инактивен метаболит изнесувало 8 часа после поединечна, и повторувана администрација.

#### Фармакогенетика

CYP2C19 е инволвиран во создавањето на двата метаболита (активниот и интермедиерниот 2-оксо клопидогрел). Фармакокинетиката на активниот метаболит, и неговите антиромбоцитни ефекти, мерени преку *ex vivo* есеи за тромбоцитна агрегација, се разликуваат во зависност од CYP2C19 генотипот.

CYP2C19\*1 алелот кореспондира со комплетно функционален метаболизам, додека CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 алелите се нефункционални. Алелите CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 го сочинуваат најголемиот дел од намалена функционалност кај белците (85%) и кај Азијатите (99%) кои се сметаат за слаби метаболизери. Други алели асоцирани со отсуство или редуциран метаболизам се помалку фреквентни и вклучуваат CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, и \*8. Пациент кој е слаб метаболизер ќе поседува два нефункционални алели, како што е дефинирано погоре. Објавена честота на слаби CYP2C19 метаболизерски генотипови се околу 2% од белците, 4% од црците, и 14% кинези. Постојат расположливи тестови за одредување на CYP2C19 генотип.

Во вкрстена студија со 40 здрави испитаници, по десет во секоја од 4 CYP2C19 групи на метаболизери (ултрабрзи, брзи, средни и слаби), проценувани се фармакокинетските и антиромбоцитните одговори користејќи 300 mg ударна доза следена со 75 mg/ден и потоа 600 mg ударна доза, следена со 150 mg/ден, во период од 5 дена (динамична рамнотежа). Не се забележани значителни разлики во експозицијата на активниот метаболит, и на средната инхибиција на тромбоцитна агрегација (IPA) помеѓу ултрабрзите, брзите и средните метаболизери. Кај слабите метаболизери, експозицијата на активен метаболит била намалена за 63-71% во однос на брзите метаболизери. После дозниот режим со 300 mg/75 mg, антиромбоцитниот одговор бил намален кај слабите метаболизери со среден IPA (5  $\mu$ M ADP) од 24% (24 часа) и 37% (Ден 5) во споредба со IPA од 39% (24 часа) и 58% (Ден 5) кај брзите метаболизери и 37% (24 часа) и 60% (Ден 5) кај средните метаболизери. Кога слабите метаболизери го примиле дозниот режим од 600 mg/150 mg, експозицијата на активен метаболит била повисока отколку со режимот 300 mg/75 mg. Додатно, IPA изнесувал 32% (24 часа) и 61% (Ден 5), што е повисока вредност отколку кај слабите метаболизери кои го примаат дозниот режим 300 mg/75 mg, и биле слични на другите CYP2C19 групи на метаболизери кои го



примале дозниот режим 300 mg/75 mg. За оваа популација на пациенти не е утврден соодветен дозен режим од исходите на клиничките испитувања.

Во склад со горенаведените резултати, во метаанализите кои вклучиле 6 студии од 335 субјекти третирани со клопидогрел во состојба на динамична рамнотежа, покажано е дека експозицијата на активниот метаболит била намалена за 28% кај средните метаболитери, и 72% кај слабите метаболитери, додека инхибицијата на тромбоцитната агрегација (5  $\mu$ M ADP) била намалена, со разлики во IPA од 5.9% и 21.4%, соодветно, кога биле споредувани со брзите метаболитери.

Влијанието на генотипот CYP2C19 врз клиничкиот исход кај пациентите третирани со клопидогрел не е евалуиран во проспективни, рандомизирани, контролирани студии. Постојат голем број на ретроспективни анализи, но како и да е, за процена на овој ефект кај пациенти третирани со клопидогрел за кои постои генотипизација се следните студии: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), и ACTIVE-A (n=601), како и група на публикувани кохортни студии.

Во студијата TRITON-TIMI 38 и во 3 кохортни студии (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група на пациенти со статус на средните или слабите метаболитери имале повисока стапка на кардиоваскуларни настани (смрт, миокарден инфаркт, и мозочен удар) или стент тромбоза во споредба со брзите метаболитери.

Во студијата CHARISMA и во една кохортна студија (Simon), зголемена стапка на настани била забележана само кај слабите метаболитери, во споредба со брзите метаболитери.

Во студиите CURE, CLARITY, ACTIVE-A и во една од кохортните студии (Trenk), не била забележана зголемена стапка на настани, врз основа на метаболитерскиот статус.

Ниедна од овие анализи не била со адекватна величина за да се забележат разлики во исходот кај слабите метаболитери.

#### Специјални популации

Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрел е непозната кај специјалните популации.

#### *Бубрежна инсуфициенција*

После повторувани дози од 75 mg клопидогрел дневно, кај лица со тешка бубрежна болест (креатинин клиренс од 5 до 15 ml/min), инхибицијата на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација била пониска (25%) од онаа забележана кај здрави субјекти, како и да е, продолжувањето на времето на крварење било слично со истото видено кај здрави лица кои примале 75 mg of клопидогрел дневно. Клиничката толеранција била добра кај сите пациенти.

#### *Хепатално нарушување*

После повторувани дози од 75 mg/ден клопидогрел во период од 10 дена кај пациенти со тешко хепатално нарушување, инхибицијата на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегација била слична на таа забележана кај здрави субјекти. Средното продолжување на времето на крварење истотака било слично во двете групи.

#### *Раса*

Преваленцата на CYP2C19 алелите кои резултираат со среден или слаб CYP2C19 метаболизам се разликува во зависност од расата (видете фармакогенетика).



Лимитирани се податоците од литературата за Азиската популација за проценка на клиничките импликации на генотипот на овој СУР врз клиничките исходи.

### 5.3 Предклинички податоци

За време на клиничките студии изведувани врз стаорци и бабуни, најчесто забележувани ефекти биле хепаталните промени. Овие промени се појавиле при дози 25 пати помали од истите применети врз луѓе, кои примале клиничка доза од 75 mg/ден, и биле последица на ефектите врз хепаталните метаболизирачки ензими. Кај луѓе кои примале клопидогрел во терапевтски дози, не се забележени ефекти врз хепаталните метаболни ензими.

При многу високи дози, слаба желудочна толерантност (гастритис, гастрични ерозии и/или повраќање) била пријавена кај стаорците и бабуните.

Не постоел доказ за карциногениот ефект кога клопидогрел бил администриран 78 недели на глувци и 104 недели на стаорци во дози до 77 mg/kg /ден. (дози 25 пати поголеми од истите применети кај луѓе кои ја примале клиничката доза од 75 mg/ден).

Клопидогрел бил тестиран во голем број *in vitro* и *in vivo* студии на генотоксичност, и не покажал генотоксична активност.

Клопидогрел не влијаел врз фертилитетот на машки и женски стаорци, и не покажал тератогени ефекти кај стаорци и кај зајаци. Кога бил даван кај женки стаорци кои дојат, клопидогрелот допринесол за мало задоцнување во развојот на младенчето. Специфичните фармакокинетски студии изведени со радиоактивно одбележан клопидогрел, покажале дека тој, или неговите метаболити се екскретираат во млекото. Како резултат на тоа, не може да се исклучи појавата на директен ефект (слаба токсичност), или на индиректен ефект (намален осет за вкус).

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

*Таблетно јадро:*

Микрокристална целулоза  
Манитол  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон (Тип А)  
Монохидрат на лимонска киселина  
Макрогол 6000  
Стеаринска киселина  
Талк

*Филм обвивка:*

Хипромелоза (Е464)  
Лактоза монохидрат  
Црвен железен оксид (Е172)  
Триацетин (Е1518)  
Титаниум диоксид (Е171)

### 6.2 Инкомпатибилност



Не е применливо

### **6.3 Рок на траење**

3 години

### **6.4 Специјални предупредувања за начинот на чување**

Ако е спакуван во PVC/PE/PVDC/алуминиумски блистери, да се чува на температура до 25°C.

Ако е спакуван во PA/ALL/PVC/ алуминиумски блистери, не се потребни посебни услови за чување.

### **6.5 Природа и содржина на контејнерот**

30 (блистер 3 x 10) филм-обложени таблети  
PVC/PE/PVDC/Алуминиумски блистери или во PA/Al/PVC-Алуминиумска фолија (Alu-Alu) блистери спакувани во картонска кутија.

### **6.6 Специјални предупредувања за начинот на отстранување**

Неупотребениот производ да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

### **Производител**

**PHARMATHEN S.A.**

6, Dervenakion street  
15351 Pallini Attiki, Грција

### **Pharmathen International S.A.**

Industrial Park, Sapes, Rodopi prefecture, Block No5  
Rodopi, 69300  
Грција

### **Носител на одобрение за промет**

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА доел Гевгелија  
Ул. Борис Кидрич бб  
1480 Гевгелија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април, 2015

