

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

SYNETRA[®]/СИНЕТРА 75 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

Помошни супстанции со познати ефекти:
Една таблета содржи 96,945 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на ексципиенти, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети се црвенорозови, тркалезни, биконвексни, со пресечна линија на една страна.

Пресечната линија е наменета за полесно кршење на таблетата за да се олесни голтањето на лекот.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Секундарна превенција на атеротромботични случувања

Клопидогрел е индициран кај:

- Возрасни пациенти со инфаркт на миокардот (од неколку денови до 35. ден по инфарктот), по исхемичен мозочен удар (од 7 дена до 6 месеци) или по потврдена периферна артериска оклузивна болест.

- Возрасни пациенти со акутен коронарен синдром:

- пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот (нестабилна ангина или инфаркт на миокардот без Q-бран), вклучувајќи ги пациентите со стент по перкутана коронарна интервенција, во комбинација со ацетилсалицилна киселина (АСА);

- акутен инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот, во комбинација со ацетилсалицилна киселина кај пациентите подобни за терапија со тромболитици.

Превенција на атеротромботични и на тромбоемболочни случувања кај атријална фибрилација

Кај возрасни пациенти со атријална фибрилација кои имаат најмалку еден ризик-фактор за појава на васкуларни случувања, низок ризик за крвавења и кај кои не е погодна терапијата со антагонисти на витаминот К, индицирана е примена на



клопидогрел во комбинација со ацетилсалицилна киселина за превенција на атеротромботични и на тромбоемболични случувања, вклучувајќи и мозочен удар.

За дополнителни информации, видете го делот 5.1.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Возрасни и постари лица

Синетра треба да се применува во единечна дневна доза од 75 mg.

Кај пациентите со акутен коронарен синдром:

- *Акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот (нестабилна ангина или инфаркт на миокардот без Q-бран):* терапијата со Синетра се започнува со единечна доза од 300 mg, а се продолжува со доза од 75 mg еднаш на ден (во комбинација со ацетилсалицилна киселина 75 mg – 325 mg/ден). Бидејќи повисоки дози ацетилсалицилна киселина се придружени со зголемен ризик од крвавења, се препорачува дозата на ацетилсалицилната киселина да биде до 100 mg. Оптималното времетраење на терапијата формално не е утврдено.

Клиничките податоци ја поддржуваат употребата до 12 месеци, а максимална полза е забележана по 3 месеци (видете го делот 5.1.)

- *Акутен инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот:* се започнува со единечна доза од 300 mg, а се продолжува со доза од 75 mg еднаш на ден, во комбинација со ацетилсалицилна киселина, со или без тромболитици. Кај пациентите на возраст над 75 години треба да се почне без иницијалната ударна доза. Комбинираната терапија треба да почне што е можно поскоро по појавувањето на симптомите и да трае најмалку 4 недели. Ползата од комбинацијата клопидогрел со ацетилсалицилна киселина по четири недели не е испитана (видете го делот 5.1)

Кај пациентите со атријална фибрилација клопидогрел треба да се дава во поединечна дневна доза од 75 mg. Терапијата со ацетилсалицилна киселина (75 – 100 mg дневно) треба да почне во комбинација со терапијата со клопидогрел (видете го делот 5.1).

Ако се пропушти доза:

- Ако се поминати помалку од 12 часа по терминот за земање на лекот: пациентите веднаш треба да земат доза, а потоа да продолжат со следната доза на лекот во предвиденото време.

- Ако се поминати повеќе од 12 часа: пациентите треба да продолжат со земање на лекот по препорачаниот режим и без дуплирања на дозата на лекот.

• Педијатриски пациенти

Безбедноста и ефикасноста на клопидогрел кај деца и кај адолесценти не се утврдени (видете го делот 5.1).

• Намалена бубрежна функција

Терапевтското искуство кај пациентите со намалена бубрежна функција е лимитирано (видете го делот 4.4).



- Намалена хепатална функција

Нема доволно терапевтско искуство кај пациентите со умерено намалена црнодробна функција кои може да имаат хеморагиска дијатеза (видете го делот 4.4).

Начин на примена

За перорална употреба.

Може да се зема со или без храна.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на клопидогрел или на кои било составни компоненти на препаратот (наведени во делот 2 или во делот 6.1).
- Тешко хепатално оштетување.
- Активно патолошко крвање (на пример, пептичен улкус или интракранијално крвање).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Крвање и хематолошки нарушувања

Поради ризикот од крвање и од хематолошки несакани дејства, секогаш кога клиничките симптоми во текот на терапијата сугерираат зголемено крвање треба веднаш да се направи крвна слика и/или други потребни испитувања (видете го делот 4.8). Како и другите антиромботици, клопидогрел треба да се дава со голема претпазливост кај пациентите со ризик од крвање по операција, повреда или по други патолошки состојби и кај пациентите кои примаат ацетилсалицилна киселина, хепарин, инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa, нестероидни антиинфламаторни лекови, како што се Соx-2-инхибиторите или инхибиторите на селективното преземање на серотонинот (SSRI), или други лекови поврзани со ризик од крвање, како што е пентоксифилинот (видете го делот 4.5). Потребно е пациентите внимателно да се следат поради можната појава на знаци за крвање, вклучувајќи и окултни крваења, особено за време на првите недели од терапијата и/или по инвазивни кардиолошки процедури или операции. Истовремената примена на клопидогрел со орални антикоагуланси не се препорачува, бидејќи може да се зголеми интензитетот на крваењата (видете го делот 4.5).

Кај пациентите кои се подложуваат на елективна хирургија и кај кои антиагрегациониот ефект времено не е потребен, клопидогрел треба да се прекине најмалку 7 дена пред планираната операција. Пациентите треба да го информираат докторот или стоматологот дека земаат клопидогрел пред секоја операција и секогаш кога ќе земат некој нов лек. Клопидогрел го пролонгира времето на крвање и треба да се дава со голема претпазливост кај пациентите со лезии склони кон крвање (особено кон гастроинтестинално крвање или крвање во очите).

Пациентите треба да бидат предупредени дека крваењето може да трае подолго од вообичаеното при употреба на клопидогрел (сам или заедно со ацетилсалицилна киселина), и дека треба да го информираат својот доктор за секое необично крвање (за местото или за времетраењето на крвање).

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР)

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) се појавува многу ретко по примена на клопидогрел, некогаш и по кратка експозиција. Се карактеризира со тромбоцитопенија и со микроангиопатска хемолитична анемија придружена со невролошки наоди, бубрежна дисфункција или со треска. ТТР е потенцијално фатална состојба која бара ургентна терапија, вклучувајќи и плазмафереза.



Стечена хемофилија

Стечена хемофилија е пријавена при употреба на клопидогрел. Во случаите на потврдено продолжиено изолирано активно парцијално тромбoplastинско време, со или без крвавење, треба да се разгледа стечена хемофилија. Пациенти со потврдена дијагноза на стечена хемофилија би требало да ја следат и да ја лекуваат специјалисти, а терапијата со клопидогрел треба да се прекине.

Акутен исхемичен удар

Поради недостиг на податоци, клопидогрел не се препорачува за терапија на пациентите со акутен исхемичен мозочен удар во првите 7 дена.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: кај пациентите кои слабо метаболизираат преку CYP2C19, клопидогрел во препорачани дози создава помалку активен метаболит на клопидогрел и има намален антитромботичен одговор. Достапни се тестови за идентификација на генотипот CYP2C19 кај пациентите.

Бидејќи клопидогрел се метаболизира во негов активен метаболит, делумно од ензимот CYP2C19, употребата на лекови кои ја инхибираат активноста на овој ензим очекувано ќе доведе до намалени вредности на активниот метаболит на клопидогрел. Клиничкото значење на оваа интеракција е неизвесно. Како мерка на претпазливост треба да се избегнува истовремена употреба на силен или на умерен инхибитор на CYP2C19 и клопидогрел (видете го делот 4.5 за листа на CYP2C19 инхибитори и делот 5.2).

CYP2C8-супстрати

Потребна е претпазливост кај пациенти третираны истовремено со клопидогрел и со лекови кои се CYP2C8-супстрати (видете го делот 4.5).

Вкрстена реакција меѓу тиенопиридини

Пациентите треба да се испитаат дали некогаш биле преосетливи на тиенопиридини (како што се клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), бидејќи е пријавена вкрстена реактивост меѓу тиенопиридините (видете го делот 4.8). Тиенопиридините можат да предизвикаат умерени до сериозни алергиски реакции како што се исип, ангиоедем или хематолошки вкрстени реакции како што се тромбозитопенија и неутропенија. Пациентите кај кои претходно се развила алергиска реакција и/или хематолошка реакција на еден тиенопиридин може да имаат зголемен ризик од развој на иста или на друга реакција со друг тиенопиридин. Се препорачува следење на знаците на преосетливост кај пациентите кои се алергични на тиенопиридини.

Бубрежна инсуфициенција

Бидејќи нема доволно клиничко искуство кај пациенти со нарушена функција на бубрезите, клопидогрелот треба да се применува со голема претпазливост кај овие пациенти (видете го делот 4.2).

Хепатална инсуфициенција

Нема доволно клиничко искуство кај пациентите со умерена хепатална дисфункција, кои може да имаат хеморагиска дијатеза. Клопидогрелот треба да се применува со голема претпазливост кај овие пациенти (видете го делот 4.2)



Екципиенти

Синетра содржи лактоза монохидрат. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, недостиг на Lарр-лактоза или гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во 1 таблета, поради што може да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Лекови поврзани со ризик од крвање: постои зголемен ризик од крвање поради потенцијалниот додатен ефект. Треба особена претпазливост при истовремена примена на лекови чија употреба е поврзана со ризик од крвање и клопидогрел (видете го делот 4.4).

Орални антикоагуланти: поради зголемен ризик од крвање, истовремената примена на клопидогрел со орални антикоагуланти не се препорачува (видете го делот 4.4). Иако примената на 75 mg клопидогрел дневно не влијаела на кинетиката на С-варфарин или на ИНР (интернационален стандардизиран однос) кај пациентите кои се на долготрјна терапија со варфарин, истовремената примена на клопидогрел и варфарин го зголемува ризикот од крвање заради независни ефекти на хемостазата.

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa: клопидогрел треба да се применува со особена претпазливост кај пациентите кои истовремено примаат и инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (видете го делот 4.4).

Ацетилсалицилна киселина: ацетилсалицилната киселина не ја менува АДП-индуцираната инхибиција на тромбоцитната агрегација предизвикана со клопидогрел, но клопидогрелот може да го потенцира ефектот на ацетилсалицилната киселина врз тромбоцитната агрегација индуцирана со колаген. Меѓутоа, истовремената примена на ацетилсалицилна киселина, 500 mg 2 пати дневно, во тек на еден ден, не го зголемува значително пролонгирањето на времето на крвање предизвикано со клопидогрел. Можно е фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и ацетилсалицилна киселина, при што ризикот од крвање може да биде зголемен. Поради тоа, при истовремена употреба на овие два лека е потребна голема претпазливост (видете го делот 4.4). Сепак, клопидогрел и ацетилсалицилна киселина се даваат заедно и до една година (видете го делот 5.1)

Хепарин: во клинички студии на здрави доброволци, со примената на клопидогрел не било неопходно модифицирање на дозата на хепаринот и не се менува ефектот на хепаринот врз коагулацијата. Хепаринот, од друга страна, нема дејство врз инхибицијата на тромбоцитната агрегација предизвикана од клопидогрел. Фармакодинамска интеракција помеѓу клопидогрел и хепарин е можна, ризикот од крвање може да биде зголемен. Поради тоа, при истовремена терапија со овие два лека потребна е голема претпазливост (видете го делот 4.4)

Тромболитици: безбедноста на истовремената примена на клопидогрел, фибрин-специфични или нефибрин-специфични тромболитици и на хепарини била потврдена кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Инциденцата на клинички значајни крвање била иста со таа забележана кога тромболитиците и хепаринот се применуваат заедно со ацетилсалицилна киселина (видете го делот 4.8).

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): во клинички студии на здрави доброволци, истовремената примена на клопидогрел и напроксен ги зголемува окултните гастроинтестинални крвавења. Иако не постојат студии за интеракција со другите НСАИЛ и не е јасно дали постои зголемен ризик од гастроинтестинални крвавења со сите НСАИЛ, потребна е претпазливост кога се употребуваат истовремено клопидогрел и НСАИЛ, вклучувајќи и Сох2-инхибитори (видете го делот 4.4).

Инхибитори на селективното преземање на серотонинот (SSRI): бидејќи SSRI влијаат на тромбоцитната активација и го зголемуваат ризикот од крвавење, потребна е претпазливост при истовремена примена на SSRIs со клопидогрел.

Истовремена терапија со други лекови

Бидејќи клопидогрел се метаболизира во негов активен метаболит, делумно од CYP2C19, употребата на лекови коишто ја инхибираат активноста на овој ензим очекувано ќе доведе до намалени вредности на активниот метаболит на клопидогрелот. Клиничкото значење на оваа интеракција е неизвесно. Како претпазливост, треба да се избегнува истовремената примена на лекови кои го инхибираат CYP2C19 – јаки или умерени (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Лекови кои силно или умерено го инхибираат ензимот CYP2C19 се омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренез.

Инхибитори на протонската пумпа:

Омепразол, 80 mg/дневно, применет во исто време со клопидогрел или во рок од 12 часа ја намалува изложеноста на активниот метаболит за 45 % (ударна доза) и за 40 % (доза на одржување). Ова намалување било поврзано со намалување на инхибицијата на агрегацијата на тромбоцитите од 39 % (ударна доза) и од 21 % (доза на одржување). Слична интеракција со клопидогрел се очекува да покаже и есомепразолот.

Постојат неконзистентни податоци од опсервациските и од клиничките студии за клиничката импликација на овие фармакокинетички (PK)/фармакодинамички (PD) интеракции во однос на големи кардиоваскуларни несакани дејства. Како претпазливост, треба да се избегнува истовремената примена на омепразол или есомепразол (видете го делот 4.4).

Помалку изразено намалување на изложеност на метаболитот било забележано со пантопразол или лансопразол.

Концентрацијата на активниот метаболит во плазмата била намалена за 20 % (ударна доза) и за 14 % (доза на одржување) во текот на истовремена терапија со пантопразол 80 mg еднаш дневно. Ова било поврзано со намалувањето на просечната агрегација на тромбоцитите за 15 % и за 11 %, по тој редослед. Овие резултати укажуваат на тоа дека клопидогрелот може да се применува со пантопразолот.

Не постојат докази дека другите лекови кои ја редуцираат желудочната киселина, како што се H₂-блокаторите или антацидите, интерферираат со антиромбоцитниот ефект на клопидогрелот.

Забележана значајно пониска изложеност на активниот метаболит на клопидогрел и намалена инхибиција на тромбоцитите кај пациентите заразени со ХИВ кои се лекуваат со антиретровирусна терапија засилена со ритонавир или со кобицистат. Иако клиничката значајност на овие наоди не е јасна, забележани се спонтани пријави на случаи во кои пациентите заразени со ХИВ кои се лекуваат со засилена антиретровирусна терапија доживеале повторни оклузивни несакани дејства по



воспоставена проодност или доживеале тромботични несакани дејства во текот на лекувањето со ударна доза клопидогрел. Изложеноста на клопидогрел и просечната инхибиција на тромбоцитите може да се намали со истовремена употреба на ритонавир. Поради тоа, треба да се избегнува истовремената употреба на клопидогрел со засилена антиретровирусна терапија.

Други лекови: бројни клинички студии се направени за да се испитаат потенцијалните фармакодинамски и фармакокинетски интеракции на клопидогрелот со другите лекови применувани истовремено. При истовремена примена на клопидогрел со атенолол, со нифедипин или со двата лека заедно не се забележани клинички значајни фармакодинамски интеракции. Фармакодинамското дејство на клопидогрел не се нарушува и при негова истовремена употреба со фенобарбитон или со естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или на теофилин не се менува при истовремена употреба со клопидогрел. Антацидите не ја менуваат ресорпцијата на клопидогрел.

Според клиничката студија CAPRIE, истовремената употреба на клопидогрел со фенитоин или со толбутамид (лекови кои се метаболизираат со CYP2C9) е безбедна.

Лекови кои се супстрати на изоензимот CYP2C8: се покажало дека клопидогрел ја зголемува изложеноста на репаглинид кај здрави волонтери. Во судиите *in vitro* се покажало дека зголемувањето на изложеноста на репаглинид се должи на инхибиција на CYP2C8 со глукоронидниот метаболит на клопидогрел. Поробна е претпазливост при истовремената употреба на клопидогрел со лекови коишто се метаболизираат преку CYP2C8 (на пример, репаглинид, паклитаксел) поради ризикот од зголемена концентрација во плазмата (видете го делот 4.4).

Независно од специфичните информации за горенаведените интеракции, студии за интеракции на клопидогрел и некои лекови кои вообичаено се применуваат кај пациентите со атеротромботични заболувања не се направени. Сепак, пациентите кои биле вклучени во клиничките студии за клопидогрел истовремено примале различни лекови, како што се диуретици, бета-блокатори, АКЕ-инхибитори, антагонисти на калциум, лекови за намалување на холестеролот, коронарни вазодилататори, антидијабетици (вклучувајќи инсулин), антиепилептици и ГРПв/Ша-антагонисти без да покажат клинички сигнификантни несакани интеракции.

Како и кај другите перорални инхибитори на P2Y₁₂, истовремената употреба на опиоидни агонисти има потенцијал да ја одложи и да ја намали апсорпцијата на клопидогрелот, веројатно поради забавено празнење на желудникот. Клиничката значајност е непозната. Треба да се размисли дали да се употреби парентерален антиромбоцитен лек кај пациенти со акутен коронарен синдром кај коишто е потребна истовремена употреба на морфин или на други опиоидни агонисти.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Со оглед на тоа дека нема клинички податоци за употребата на лекот при бременост, не се препорачува употреба на клопидогрел за време на бременоста, како мерка на претпазливост.

Студиите спроведени на животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, развојот на ембрионот/фетусот, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3).



Доење

Не е познато дали клопидогрел се излучува во мајчиното млеко кај жени. Студии на животни покажале дека клопидогрел се излучува во млекото на женките. Поради тоа, како мерка на претпазливост, доењето треба да се прекине додека се применува Синетра.

Плодност

Во студиите на животни, клопидогрел не покажал влијание на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Синетра нема влијание или има незначително влијание врз способноста за управување возило или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедноснит профил

Безбедноста на клопидогрел е испитувана кај повеќе од 44 000 пациенти, вклучително и преку 12 000 пациенти лекувани 1 година или повеќе. Дозата на клопидогрел од 75 mg/ден била добро поднесувана во споредба со ASA, 325 mg дневно во CAPRIE студијата, не земајќи ги предвид возраста, полот и расата. Во наредниот текст се опишани значајни несакани дејства кои биле забележани во студиите CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A. Освен во клиничките студии, несаканите дејства се пријавувани и спонтано.

Крвавењето е најчестата реакција која се сретнува и во клиничките студии и во постмаркетиншките искуства, каде што најчесто се појавува во првите месеци од терапијата.

Во студијата CAPRIE кај пациентите лекувани со клопидогрел или со ASA, вкупната инциденца на секое крвавење била 9,3%. Инциденцата на тешки случаи била слична кај пациентите лекувани со клопидогрел и кај пациентите лекувани со ASA.

Во студијата CURE не биле забележани големи крвавења при комбинирање на клопидогрел со ASA во период од 7 дена по by-pass коронарна хируршка интервенција кај пациентите кои ја прекинале терапијата најмалку 5 дена пред хируршката интервенција. Кај пациентите кои останале на терапија во последните 5 дена пред by-pass-интервенцијата, инциденцата на крвавења била 9,6 % за клопидогрел со ASA, наспроти 6,3 % за плацебо со ASA.

Во студијата CLARITY, инциденцата на крвавења во групата која примала клопидогрел со ASA била поголема отколку во групата која примала плацебо со ASA. Инциденцата на појавување на големо крвавење била слична во двете групи. Подгрупите пациенти биле дефинирани во однос на базните карактеристики и на типот на фибринолитичната терапија и на терапијата со хепарин.

Во студијата COMMIT инциденцата на појавување на големо нецеребрално крвавење или на церебрално крвавење била пониска и слична меѓу двете групи.

Во студијата ACTIVE-A, масивното крвавење било поголемо во групата која примала клопидогрел и ацетилсалицилна киселина отколку во групата која примала плацебо и ацетилсалицилна киселина (6,7 % во однос на 4,3 %). Обилните крвавења биле, главно, од екстракранијално потекло во двете групи (5,3% во групата која примала

клопидогрел и ацетилсалицилна киселина; 3,5 % во групата која примала плацебо и ацетилсалицилна киселина), и тоа главно од гастроинтестиналниот тракт (3,5 % спрема 1,8 %). Пораст на интракранијалните хеморагии бил забележан во групата која примала клопидогрел и ацетилсалицилна киселина во однос на групата која примала плацебо и ацетилсалицилна киселина (1,4 % во однос на 0,8 %). Немало статистички значајна разлика во инциденцата на фатални крвавења (1,1% во групата која примала клопидогрел и ацетилсалицилна киселина и 0,7 % во групата која примала плацебо и ацетилсалицилна киселина) и хеморагиски мозочен удар (0,8 % и 0,6 %).

Табеларен список на несакани реакции

Несаканите реакции кои се појавуваат во клиничките студии или кои се пријавувани спонтано се презентирани во долната табела. Нивната честота е дефинирана според следната класификација: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не многу чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$), со непозната честота (честотата не може да се проценети од достапните податоци). Во секој органски систем несаканите дејства се презентирани според опаѓање на сериозноста:

Систем	Чести	Не многу чести	Ретки	Многу ретки, непознати*
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Тромбоцитопенија, леукопенија, еозинофилија	Неутропенија, вклучувајќи тешка неутропенија	Тромботична тромбоцитопенич на пурпура (ТТР) (видете го делот 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија , стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија
Нарушувања на срцето				Синдром Kounis (вазоспастична алергиска ангина/алергиски миокарден инфаркт) во контекст на хиперсензитивна реакција на клопидогрел *
Нарушувања на имунолошкиот систем				Серумска болест, анафилактоидна реакција, вкрстена реакција на преосетливост меѓу тиенопиридините (како што е



				тиклопидин, прасугрел) (видете го делот 4.4)*, автоимун инсулински синдром којшто може да доведе до тешка хипогликемија, особено кај пациентите со подтип HLA DRA4 (почесто кај јапонската популација)*
Психијатриски нарушувања				Халуцинации, конфузија
Нарушувања на нервниот систем		Интракранијалн и крвавења (некои случаи со фатален исход), главоболка, парестезии, вртоглавица		Нарушувања на вкусот, агеузија
Нарушувања на очите		Крвавења во очите (конјунктивалн и, очни, ретинални)		
Нарушувања на увото и на лабиринтот			Вертиго	
Васкуларни нарушувања	Хематом			Сериозни крвавења, крвавења од оперативни рани, васкулитис, хипотензија
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања	Епистакса			Крвавење во респираторниот тракт (хемоптиза, белодробна хеморагија), бронхоспазма, интерстицијален



				пневмонитис, еозинофилна пнеумонија
Гастроинтестинални и нарушувања	Гастроинтестинални крвавења, дијареја, абдоминална болка, диспепсија	Гастричен улкус и дуоденален улкус, гастритис, повраќање, гадење, констипација, флатуленција	Ретроперитонеална хеморагија	Гастроинтестинална и ретроперитонеална хеморагија со фатален исход, панкреатитис, колитис (вклучувајќи улцеративен или лимфоцитен колитис), стоматитис
Нарушување на хепатобилијарниот тракт				Акутна хепатална инсуфициенција, хепатитис, абнормални хепатални тестови
Нарушување на кожата и на поткожното ткиво	Подливи	Исип, пруритус, кожни крвавења (пурпура)		Булозен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Стивенс- Џонсонов синдром, еритема мултиформе), ангиоедем, акутна генерализирана егзематозна пустулоза (AGEP), синдром на преосетливост предизвикан од лекови, исип со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолијативен исип, уртикарија, егзема, лихен планус
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките			Гинекомастија	



Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзното ткиво				Мускулноскелетн и кржавења (хемартроза), артритис, артралгија, мијалгија
Нарушување на бубрезите и на уринарните патишта		Хематурија		Гломерулонефритис, покачен креатинин во крвта
Општи нарушувања и ефекти на местото на апликација	Кржавење на местото на пункција			Треска
Испитувања		Продолжено време на кржавење, намален број неутрофили и тромбоцити		

*Несакани дејства поврзани со клопидогрел со непозната честотана појавување

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето со клопидогрел води до продолжено време на кржавење и, последично, до компликации од кржавење. Доколку се појави кржавење, треба да се спроведат адекватни мерки.

Не постои специфичен антидот за клопидогрел. Доколку е потребно брзо коригирање на продолженото време на кржавење, дејството на клопидогрелот може да се запре со трансфузија на свежи тромбоцити.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитор на агрегацијата на тромбоцитите (исклучувајќи го хепаринот).

АТЦ-код: B01AC-04.

Механизам на дејство

Клопидогрелот е пролек. Еден негов метаболит е инхибитор на тромбоцитната агрегација. Клопидогрелот мора да се метаболизира со помош на CYP450-ензими за да се продуцира активниот метаболит кој ја инхибира тромбоцитната агрегација. Активниот метаболит на клопидогрел селективно го инхибира врзувањето на аденозин дифосфат (АДП) за P2Y₁₂-



рецепторите кои се наоѓаат на површината на тромбоцитите и, последователно, ADP-индуцираната активација на комплексот GP IIb/IIIa, инхибирајќи ја агрегацијата на тромбоцитите. Поради иреверзибилното врзување, тромбоцитите изложени на клопидогрел се засегнати до крајот на нивните животи (приближно 7 – 10 дена), а обновувањето на нормалната тромбоцитна функција се појавува во согласност со брзината на тромбоцитниот обрт. Клопидогрел, исто така, ја инхибира тромбоцитната агрегација индуцирана од други стимулатори; тој го редуцира ефектот на АДП.

Бидејќи активниот метаболит се формира со помош на CYP450-ензимите, од кои некои се со полиморфизам или, пак, се предмет на инхибиција од страна на други лекови, сите пациенти нема да имаат адекватна инхибиција на тромбоцитите.

Фармакодинамски ефекти

Повторуваните дози од 75 mg на ден продуцираат битна инхибиција на АДП-индуцираната тромбоцитна агрегација од првиот ден; ова се зголемува прогресивно и steady state достигнува помеѓу третиот и седмиот ден. Во steady state просечното ниво на инхибиција, забележано со доза од 75 mg на ден, било помеѓу 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегација и времето на крвавење постепено се враќаат на базичните вредности, главно за 5 дена по прекинување на терапијата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Безбедноста и ефикасноста на клопидогрел се оценети во 5 двојно слепи студии кои опфаќаат преку 88 000 пациенти: студијата CAPRIE, споредба на клопидогрел со ацетилсалицилна киселина, и студиите CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A кои го споредуваат клопидогрел со плацебо, двата лека дадени во комбинација со ацетилсалицилна киселина и со друга стандардна терапија.

Скорешен миокардијален инфаркт (МИ), скорешен удар или утврдена периферна артериска болест

Во студијата CAPRIE биле вклучени 19 185 пациенти кај кои атеротромбозата се манифестирала со скорешен миокарден инфаркт (пред < 35 дена), скорешен исхемичен удар (помеѓу 7 дена и 6 месеци) или со утврдена периферна артериска болест (PAD). Пациентите со рандомизација биле поделени во група која примала клопидогрел, 75 mg на ден, или ASA, 325 mg на ден, и биле следени 1 – 3 години. Во подгрупата која имала миокарден инфаркт најголем број од пациентите примале ASA во првите неколку денови по акутниот миокарден инфаркт.

Клопидогрел значително ја намалил инциденцата на појавување нови исхемични случувања (комбинирана анализа на миокарден инфаркт, исхемичен удар и васкуларна смрт), во споредба со ASA. Со анализа на податоците е утврдено дека 939 исхемични случувања биле забележани во групата која примала клопидогрел, а 1 020 случувања биле забележани во групата која примала ASA (намалување на релативниот ризик за 8,7 %, 95 % CI: 0,2 – 16,4), што кореспондира со податокот дека на секои 1000 пациенти, лекувани во период од 2 години, дополнителни 10 пациенти (CI: 0 – 20) ќе бидат превенирани од исхемична случка. Анализата на вкупниот морталитет била секундарна точка за анализа и во однос на овој параметар не биле забележани разлики помеѓу клопидогрел (5,8 %) и ASA (6,0 %).

Анализа на подгрупите кои имале една од претходно наведените состојби (миокарден инфаркт, исхемичен удар или PAD) покажала дека најголема корист од терапијата со клопидогрел имала групата со PAD (постигната статистичка сигнификантност на ниво

на $p = 0,003$), посебно, кај пациентите кои имале претходна историја на миокарден инфаркт (намалување на релативниот ризик за 23,7 %; CI: 8,9 – 36,2), а послаби резултати (нема значителни разлики во однос на ASA) биле забележани во групата која имала удар (намалување на релативниот ризик за 7,3 %, CI: -5,7 – 18,7 и $p = 0,258$). Кај пациентите кои биле вклучени поради скорешен миокарден инфаркт, клопидогрел покажал статистички незначително послаби резултати од ASA (намалување на релативниот ризик за -4,0 %; CI: -22,5 до 11,7 и $p = 0,639$). Анализата на подгрупите покажала дека користа од примената на клопидогрел кај пациенти постари од 75 години е помала отколку кај пациенти помлади од 75 години.

Поради тоа што студијата CAPRIE нема моќ за анализа на одделните подгрупи, не е јасно дали забележаните разлики во однос на намалувањето на релативниот 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, зголемени кардијални ензими или ниво на тропонин I или T најмалку двапати повисоко од нормалното. Пациентите со рандомизација биле поделени во група која прима клопидогрел (300 mg ударна доза, по која следува 75 mg на ден, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), двата лека давани во комбинација со ASA (75 – 325 mg еднаш на ден) и со друга стандардна терапија. Пациентите биле лекувани 1 година. Во студијата CURE, 823 пациенти (6,6 %) истовремено примале терапија со антагонисти на рецепторите GPIIb/IIIa. Хепарин бил аплициран кај повеќе од 90 % од пациентите и инциденцата на појавување на крвавење што се појавува при давање клопидогрел и плацебо не била значително афектирана од истовремената терапија со хепарин.

Бројот на пациенти кои доживеале кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт или удар (примарна точка на анализа) бил 582 (9,3 %) во групата третирана со клопидогрел и 719 (11,4 %) во групата со плацебо. Било забележано намалување на релативниот ризик за 20 % (95 % CI од 10 – 28 %, $p = 0,00009$) во групата третирана со клопидогрел (17 % намалување на релативниот ризик кај пациентите третиран конзервативно, 29 % кај пациентите подложени на перкутана транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) со или без стент и 10 % кај пациентите изложени на коронарен артериски bypass-графт (CABG)). Превенцијата на нови кардиоваскуларни инциденти (примарна точка за анализа) била постигната со намалување на релативниот ризик за 22 % (CI од 8,6 – 33,4), 32 % (CI од 12,8 – 46,4), 4 % (CI од -26,9 до 26,7), 6 % (CI од -33,5 до 34,3) и 14 % (CI од -31,6 до 44,2), по период на терапија со времетраење од 0 – 1, 1 – 3, 3 – 6, 6 – 9 и 9 – 12 месеци. Може да се забележи дека по 3-месечна терапија нема зголемување на користа од терапијата со клопидогрел + ASA, додека ризикот од хеморагија останува (видете го делот 4.4).

Употребата на клопидогрел во студијата CURE била поврзана со намалување на потребата од тромболитична терапија (намалување на релативниот ризик за 43,3 %, CI од 24,3 % до 57,5 %) и од инхибитори на GPIIb/IIIa (намалување на релативниот ризик за 18,2 %, CI од 6,5 % до 28,3 %).

Бројот на пациенти кои доживеале некој од настаните од примарната точка (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, удар или рефрактерна исхемија) бил 1 035 (16,5 %) во групата третирана со клопидогрел и 1 187 (18,8 %) во групата третирана



со плацебо. Има 14 % намалување на релативниот ризик (95 % CI од 6 % до 21 %, $p = 0,0005$) во групата третирана со клопидогрел. Оваа корист се забележува и во однос на статистички значителното намалување на инциденцата на миокарден инфаркт: 287 (4,6 %) во групата третирана со клопидогрел и 363 (5,8 %) во групата третирана со плацебо. Не биле забележани разлики во однос на рехоспитализацијата поради нестабилна ангина.

Резултатите добиени во популација со различни карактеристики (на пример: нестабилна ангина, инфаркт на миокардот без Q-бран, дијабетес, потреба од ревакуларизација, возраст, пол и друго) биле соодветни на резултатите од примарната анализа. Особено пост-хок анализата на 2 172 пациенти (17 % од вкупниот број пациенти вклучени во студијата CURE) кои биле изложени на ставање стент покажала дека клопидогрел во однос на плацебо дава значително намалување на релативниот ризик за 26,2 % во однос на примарните точки за анализа (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, удар) и значително намалување на релативниот ризик за 23,9 % во однос на секундарните точки на анализа (кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, удар или рефрактерна исхемија). Исто така, и безбедносниот профил на клопидогрел во оваа подгрупа пациенти не покажал ништо што би предизвикало загриженост. Овие резултати се во согласност со резултатите од други испитувања.

Користа забележана од клопидогрел била независна од другата акутна или долготрајна кардиоваскуларна терапија (како хепарин, нискомолекуларни хепарини, ГРПb/IIIa-антагонисти, лекови за намалување на липидите, бета-блокатори и инхибитори на АКЕ). Ефикасноста на клопидогрел била независна и од дозата на АСА (75 – 325 mg, еднаш на ден).

Кај пациентите со акутен миокарден инфаркт кои имаат елевација на ST-сегментот, безбедноста и ефикасноста на клопидогрел била испитана во 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двојно слепи клинички студии, CLARITY и COMMIT.

Во студијата CLARITY биле вклучени 3 491 пациент во првите 12 часа од миокардниот инфаркт со ST-елевација, кои биле планирани за тромболитична терапија. Пациентите примале клопидогрел (300 mg ударна доза и потоа 75 mg на ден, $n = 1 752$) или плацебо ($n = 1 739$), двата во комбинација со АСА (150 до 325 mg како ударна доза, а потоа 75 до 162 mg на ден), фибринолитична терапија и, ако одговара, со хепарин. Пациентите биле следени 30 дена. Примарна точка било добивањето одговор на затнатата артерија поврзана со инфарктот и тоа забележано на ангиограмот направен пред отпуштањето од болница или смрт поради миокарден инфаркт пред коронарографијата. Кај пациенти кај кои не била направена ангиографија примарна точка била смрт или повторен миокарден инфаркт до осмиот ден или до отпуштањето од болница. Групата пациенти ја сочинувале 19,7 % жени и 29,2 % пациенти постари од 65 години. Вкупно 99,7 % пациенти примале фибринолитици (фибрин специфични 68,7%, фибрин неспецифични 31,1 %), 89,5 % хепарин, 78,7 % бета-блокатори, 54,7 % инхибитори на АКЕ и 63 % статини).

Петнаесет проценти (15 %) од пациентите во групата со клопидогрел и 21,7 % од пациентите во групата со плацебо во однос на примарната точка на анализа покажале 6,7 % и 36 % намалување (95 % CI од 24 % до 47 %, $p < 0,001$) во полза на клопидогрел и тоа, главно, на редукција на оклузијата на артеријата поврзана со инфарктот. Оваа корист била забележана во сите подгрупи пациенти во однос на возраст, пол, локација на инфарктот и тип на фибринолитичната терапија, или употребата на хепарин.

Во 2 x 2 факторијалната студија COMMIT биле вклучени 45 852 пациенти кои во последните 24 часа имале почеток на симптомите на миокарден инфаркт придружен со ЕКГ-нарушување (на пример: елевација на ST-сегментот, депресија на ST-сегментот или блок на левата гранка). Пациентите примале клопидогрел (75 mg на ден, n = 22 961) или плацебо (n = 22 891) во комбинација со ASA (162 mg на ден), во период од 28 дена или до отпуштањето од болница. Примарна точка за анализа била смрт поради која било причина и прво добивање реинфаркт, удар или смрт. Во групата пациенти имало 27,8 % жени, 58,4 % пациенти постари од 60 години (26 % постари од 70 години) и 54,5 % пациенти кои примале фибринолитици.

Клопидогрелот значително го намалил релативниот ризик од смрт поради која било причина за 7 % (p = 0,029) и релативниот ризик од комбинацијата реинфаркт, удар или смрт за 9 % (p = 0,002), покажувајќи апсолутна редуција за 0,5 % и 0,9 %. Оваа корист била забележана во сите подгрупи пациенти (во однос на возраст, пол, со или без фибринолитична терапија) и била опсервирана порано од 24 часа.

Деескалација на инхибиторите на P2Y₁₂ (премин од помоќен на послаб инхибитор на P2Y₁₂) при акутен коронарен синдром

Преминувањето од помоќен инхибитор на рецепторите на P2Y₁₂ на клопидогрел во комбинација со ацетилсалицилна киселина по акутна фаза на акутен коронарен синдром (АКС) било испитано во две рандомизирани студии спонзорирани од испитувачот (англ. Investigator-sponsored studies-ISS) TOPIC и TROPICAL-ACS, со податоци за клиничкиот исход на студиите.

Клиничката корист која за време на клучните испитувања ја манифестирале помоќните инхибитори на P2Y₁₂, тикагрелор и прасугрел, е поврзана со значајна редуција на повторната појава на исхемични настани (вклучително акутна и субакутна тромбоза на стентот, инфаркт на миокардот и итна ревакуларизација). Иако користа од терапијата во однос на исхемијата била конзистентна во текот на првата година, поголема редуција во повторната појава на исхемијата по АКС била забележана во првите денови по почетокот на третманот. Меѓутоа, пост хок-анализите покажале статистички значаен пораст на ризикот од крвање при употреба на помоќните инхибитори на P2Y₁₂ и тоа главно за време на фазата на одржување, по првиот месец по појавата на АКС. Студиите TOPIC и TROPICAL-ACS биле дизајнирани за да се испита како да се намалат несаканите реакции поврзани со крвање, а истовремено да се задржи ефикасноста на лекот.

TOPIC (англ. *Timing of Platelet Inhibition after Acute Coronary Syndrome*)

Во оваа рандомизирана отворена студија биле вклучени пациенти со АКС на кои им била потребна перкутана коронарна интервенција (PCI). На пациентите кои биле на терапија со ацетилсалицилна киселина и помоќен блокатор на P2Y₁₂ и кои немале појава на несакани ефекти во текот на еден месец им било одредено да преминат на фиксна доза ацетилсалицилна киселина со клопидогрел (деескалирана двојна антиромбоцитна терапија – англ. *Dual Antiplatelet Therapy*, DAPT) или да продолжат со актуелниот режим на терапија (непроменета DAPT).

Вкупно биле испитани 645 од 646 пациенти со инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот (STEMI) или со инфаркт на миокардот без елевација на ST-сегментот (NSTEMI) или со нестабилна ангина (деескалирана DAPT (n=322); непроменета DAPT (n=323)). По првата година било спроведено следење кај 316 пациенти (98,1 %) во групата со деескалирана DAPT и кај 318 (98,5 %) пациенти во групата со непроменета

DAPT. Средно времетраење на периодот на следење за двете групи било 359 дена. Карактеристиките на испитуваните кохорти биле слични во двете групи.

Примарниот исход кој опфаќал кардиоваскуларна смрт, удар, итна реваскуларизација и BARC (англ. *Bleeding Academic Research Consortium*) степен на крвање ≥ 2 во првата година по АКС се појавил кај 43 пациенти (13,4 %) во групата која примала деескалирана DAPT и кај 85 пациенти (26,3 %) во групата со непроменета DAPT ($p < 0,01$). Оваа статистички значајна разлика главно била поврзана со помалиот број несакани ефекти со крвање без пријавена разлика во исхемиските исходи ($p = 0,36$), додека пак BARC степен на крвање ≥ 2 бил поретко забележан во групата со деескалирана DAPT (4,0 %) во споредба со групата која примала непроменета DAPT ($p < 0,01$). Несакани ефекти поврзани со крвање дефинирани како сите степени на BARC биле регистрирани кај 30 пациенти (9,3 %) во групата која примала деескалирана DAPT и кај 76 пациенти (23,5 %) во групата со непроменета DAPT ($p < 0,01$).

TROPICAL ACS (англ. *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Во оваа рандомизирана отворена судија биле вклучени вкупно 2 610 пациенти со АКС со позитивни биомаркери по успешна перкутана коронарна интервенција. Пациентите биле рандомизирани да примаат прасугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0 – 14) ($n=1306$) или прасугрел во доза од 5 или 10 mg/ден (ден 0 – 7) по што преминале на деескалирана терапија со клопидогрел во доза 75 mg/ден (ден 8 – 14) ($n=1304$) во комбинација со ацетилсалицилна киселина (< 100 mg/ден). На ден 14 било извршено испитување на функцијата на тромбоцитите. Пациентите коишто примале само прасугрел продолжиле со оваа терапија уште 11,5 месеци.

Кај пациентите на деескалираната терапија биле изведени испитувања на високата реактивност на тромбоцитите (англ. *High Platelet Reactivity*, HPR). Ако HPR била ≥ 46 единици, пациентите биле враќани на уште 11,5 месеци терапија со прасугрел во доза од 5 или 10 mg/ден; ако HPR била < 46 единици пациентите продолжиле уште 11,5 месеци да примаат клопидогрел во доза од 75 mg/ден. Ова значи дека во групата на деескалација водена врз основа на вредностите на HPR, пациентите примале или прасугрел (40 %) или клопидогрел (60 %). Сите пациенти продолжиле да примаат ацетилсалицилна киселина и биле следени во временски период од една година.

Во оваа студија бил остварен примарниот исход (комбинирана инциденца на кардиоваскуларна смрт, миокарден инфаркт, удар и BARC степен на крвање ≥ 2 за 12 месеци) и била утврдена неинфериорност. Несакан ефект бил пријавен кај 95 пациенти (7 %) во групата со водена деескалација и кај 118 пациенти (9 %) во контролната група (p на неинфериорност = 0,0004). Водената деескалација не резултирала со зголемување на комбинираниот ризик од исхемиски настани (2,5 % во групата со водена деескалација наспроти 3,2 % во контролната група; p на неинфериорност = 0,0115), ниту во клучната секундарна мерка на исходот – BARC степен на крвање ≥ 2 (5 % во групата со водена деескалација во однос на 6 % во контролната група ($p = 0,23$)). Кумулативната инциденца на сите настани на крвање (BARC степен на крвање од 1 до 5) била 9 % (114 настани) во групата со водена деескалација наспроти 11 % (137 настани) во контролната група ($p = 0,14$).

Атријална фибрилација

Студиите ACTIVE-W и ACTIVE-A, одвоени студии во ACTIVE програмата, опфаќаат пациенти со атријална фибрилација (АФ) кои имаат најмалку еден фактор на ризик од

појава на васкуларни случувања. На основа на критериумот за упис, лекарите вклучувале пациенти во ACTIVE-W ако биле кандидати за терапија со антагонисти на витаминот К (како што е варфарин). Студијата ACTIVE-A ги опфатила пациентите кои не можеле да добијат терапија со антагонисти на витаминот К бидејќи не биле во состојба или не сакале да примат терапија.

Студијата ACTIVE-W покажала дека антикоагулантната терапија со антагонисти на витаминот К била поефикасна отколку терапијата со клопидогрел и ацетилсалицилна киселина.

Студијата ACTIVE-A (N = 7,554) била мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо- контролирана студија која ја споредила групата на клопидогрел 75 mg/ден и ASA (N = 3 772) со групата на плацебо и ASA (N = 3 782). Препорачана доза на ацетилсалицилна киселина била 75 до 100 mg/ден. Пациентите биле лекувани до 5 години.

Пациентите кои биле вклучени во програмата ACTIVE биле оние кои имале атријална фибрилација т.е. или постојана АФ или најмалку 2 епизоди АФ во прекини во последните 6 месеци, и имале најмалку еден од следните фактори на ризик: ≥ 75 години или меѓу 55 и 74 години и се на терапија за дијабетес мелитус; или документиран миокарден инфаркт или коронарна артериска болест; терапија на системска хипертензија; претходен мозочен удар, минлив исхемичен напад, или системски емболус кој не се однесува на ЦНС; дисфункција на левата комора со фракција на испумпување низ левата комора $< 45\%$; или документирана периферна васкуларна болест. Главниот резултат CHADS₂ бил 2,0 (опсег 0 – 6).

Главни критериуми за исклучување на пациентите биле документиран пептички улкус во претходните 6 месеци; претходно интрацеребрално крвавење, значајна тромбоцитопенија (тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), потреба за клопидогрел или за орални антикоагуланси (ОАК), или интолеранција на кое било од двете состојки.

Седумдесет и три отсто (73 %) од пациентите кои учествувале во студијата ACTIVE-A не биле во состојба да примаат витамин К, според проценка на докторот, немало можности да се следат одговорите на ИНР (интернационален нормализиран однос), имале предиспозиција да паднат, да имаат траума на главата или имале специфичен ризик од крвавења; за 26 % од пациентите, одлуката на докторот била заснована на неспремност на пациентот да зема антагонисти на витаминот К.

Популацијата пациенти опфаќала 41,8 % жени. Просечната старост била 71 година, 41,6 % од пациентите биле ≥ 75 година. Вкупно 23 % од пациентите примале антиаритмици, 52,1 % бета-блокатори, 54,6 % АКЕ-инхибитори и 25,4 % статини.

Бројот на пациентите кои ја достигнале примарната цел (време до првата појава на мозочен удар, миокарден инфаркт, системски емболус кој не се однесува на ЦНС или васкуларна смрт) бил 832 (22,1 %) во групата третирана со клопидогрел и ацетилсалицилна киселина и 924 (24,4 %) во групата на плацебо и ацетилсалицилна киселина (релативен ризик на смалување за 11,1 %, 95 % CI, од 2,4 % до 19,1 %, $p = 0,013$), пред сè заради големото смалување на зачестеноста на срцевите удари. Мозочен удар се појавил кај 296 (7,8 %) пациенти кои се на терапија со клопидогрел и ацетилсалицилна киселина и кај 408 (10,8 %) пациенти на терапија со плацебо и ацетилсалицилна киселина (намалување на релативниот ризик за 28,4 %, 95 % CI, 16,8 % до 38,3 %; $p = 0,00001$).

Педијатриска популација

Во студијата за зголемување на дозата кај 86 новороденчиња или кај доенчиња до 24 месеци старост кај кои постои ризик од појава на тромбоза (студија PICOLO), клопидогрел е применет во последователни дози од 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg кај новороденчиња и кај доенчиња и 0,15 mg/kg само кај новороденчиња. Дозата од 0,2 mg/kg постигнува средно намалување од 49,3 % (5 μ M ADP-индуцирана агрегација на тромбоците), кое може да се спореди со она кај возрасни кои земаат клопидогрел 75 mg/ден.

Во рандомизирана, двојно слепа студија со паралелни групи (CLARINET), 906 педијатриски пациенти (новороденчиња и доенчиња) со цијанотична конгенитална болест на срцето ублажена со шант меѓу системската и белодробната циркулација избрани се да примат клопидогрел 0,2 mg/kg (n = 467) или плацебо (n = 439) заедно со основната терапија до втората фаза на операцијата. Средното време меѓу шантот за ублажување и првата примена на лекот во студијата е 20 дена. Просечно 88 % од пациентите истовремено примаат ацетилсалицилна киселина (во опсег од 1 до 23 mg/kg/ден). Нема значајна разлика меѓу групата со примарен исход смрт, тромбоза на шантот или интервенција на срцето која е потребна кај деца помлади од 120 дена по случување за кое се смета дека е од тромботичка природа (89 [19,1 %] за групата на клопидогрел и 90 [20,5 %] за плацебо-групата) (видете го делот 4.2). Крвавењето било најчесто пријавувана несакана реакција во двете групи; меѓутоа, немало значајна разлика во степенот на крвавење меѓу групите. При долготрајното следење на безбедноста на оваа студија, 26 пациенти со шант во првата година примале клопидогрел до 18 месеци. Нема нови безбедоносни податоци во тек на долготрајното следење.

Студиите CLARINET и PICOLO се изведувани со користење приготвен раствор на клопидогрел. Во релативна студија за биорасположливост кај возрасни, приготвен раствор на клопидогрел покажал слично траење и малку поголем степен на апсорпција на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит во споредба со регистрираните таблети.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По единечна и по повторена орална доза од 75 mg на ден, клопидогрел многу брзо се апсорбира. Средните максимални вредности на непроменетиот клопидогрел во плазмата (приближно 2,2 – 2,5 ng/ml по единечна орална доза од 75 mg) се појавуваат приближно 45 минути по дозирањето. Апсорпцијата е околу 50 %, врз база на уринарната екскреција на метаболитите на клопидогрел.

Дистрибуција

Клопидогрелот и главниот циркулирачки (неактивен) метаболит *in vitro* реверзибилно се врзуваат за хуманите плазматски протеини (98 %, односно 94 %). Врзувањето е наситено *in vitro* над широкиот опсег на концентрација.

Метаболизам

Клопидогрел подлежи на екстензивен метаболизам во црниот дроб. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира по два метаболични пата: едниот со помош на естерази, преку хидролиза, до неговиот неактивен метаболит, кој е дериват на карбоксилната киселина, (85 % од метаболитите кои циркулираат во плазмата), и вториот со

посредништво на повеќе ензими цитохром P450. Клопидогрел прво се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел, кој е интермедиерен метаболит. Потоа 2-оксо-клопидогрел, интермедиерниот метаболит се метаболизира до активниот метаболит тиол дериват на клопидогрел. Активниот метаболит најмногу се формира преку CYP2C19 со учество на неколку други CYP ензими, вклучително CYP3A4, CYP1A2 и CYP2B6. Активниот тиол-метаболит, кој е изолиран *in vitro*, брзо и иреверзибилно се врзува за тромбоцитните рецептори и на тој начин ја инхибира тромбоцитната агрегација.

C_{max} на активниот метаболит е двапати повисок по примена на поединечна почетна доза од 300 mg клопидогрел отколку по 4-дневна примена на доза за одржување од 75 mg. C_{max} се постигнува за просечно 30 до 60 минути по примена на лекот.

Елиминација

По орална примена на ¹⁴C-означен клопидогрел кај мажи, околу 50 % се екскретира во урината и околу 46 % во фецесот, во интервал од 120 часа по дозирањето. По единечна орална доза од 75 mg, полуживотот на клопидогрел изнесува приближно 6 часа. Полуживотот на елиминација на главниот циркулирачки (неактивен) метаболит е 8 часа по единечна и по повторена примена.

Фармакогенетика

CYP2C19 е инволвиран во формирањето на двата метаболита, и на активниот метаболит и на интермедиерниот метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрелот и антиромботичните ефекти, мерени *ex vivo* со испитувањето на тромбоцитната агрегација, се разликуваат според CYP2C19-генотипот.

CYP2C19*1 алелите одговараат на целосно функционален метаболизам, додека CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите се нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите го чинат поголемиот дел од редуцираниот функционален метаболизам кај белата популација (85 %) и кај Азијците (99 %) од слабите метаболизери. Другите алели поврзани со отсутен или со намален метаболизам се помалку чести и ги вклучуваат CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент со статус на слаб метаболизер ќе поседува два функционални губитоци на алели како што е горе дефинирано. Обавените фреквенции за генотип CYP2C19 слаби метаболизери приближно се 2 % за луѓето од белата раса, 4 % за црната раса и 14 % за Кинези. Тестовите се достапни за одредување на генотип CYP2C19 кај пациентите.

Во вкрстена студија на 40 здрави испитаници, по 10 во 4 CYP2C19 групи метаболизери (јако брзи, јаки, средни и слаби), проценувани се фармакокинетичките и антиагрегационите одговори користејќи 300 mg ударна доза, а потоа 75 mg/ден и 600 mg ударна доза, а потоа 150 mg/ден, секој за вкупно 5 дена (состојба на рамнотежа). Нема голема разлика во изложеноста на активниот метаболит и на средната инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите (IPA) помеѓу јако брзите, јаките и средните метаболизери. Кај слабите метаболизери изложеноста на активниот метаболит е намалена за 63 – 71 % во споредба со јаките метаболизери. По дозен режим од 300 mg/75 mg, антиагрегационите одговори биле намалени кај слабите метаболизери со средните IPA (5 μM ADP) од 24 % (24 часа) и 37 % (5. ден) во споредба со IPA од 39 % (24 часа) и 58 % (5. ден) кај јаките метаболизери и 37 % (24 часа) и 60 % (5. ден) кај средните метаболизери. Кога кај слабите метаболизери е применет дозен режим 600 mg/150 mg, изложеноста на активниот метаболит била поголема отколку со дозен режим 300 mg/75 mg. Додатно, IPA изнесувал 32 % (24 часа) и 61 % (5. ден), што било повеќе отколку кога биле на дозен режим 300 mg/75 mg, слично со другите CYP2C19

групи метаболизери кои биле на дозен режим 300 mg/75 mg. Соодветен дозен режим за оваа популација пациенти не е проучуван во клинички студии со исход.

Во склад со горенаведените резултати, во метаанализите кои опфаќаат 6 студии од 335 пациенти на клопидогрел во состојба на рамнотежа, покажано е дека изложеноста на активниот метаболит е намалена за 28 % за средните метаболизери, и 72 % за слабите метаболизери додека инхибицијата на агрегацијата на тромбоцитите (5 μ M ADP) е намалена со разлики во IPA од 5,9 % и 21,4 %, соодветно, во однос на јаките метаболизери.

Влијанието на генотипот CYP2C19 на клиничкиот исход кај пациентите на терапија со клопидогрел не е оценето во проспективни, рандомизирани, контролирани студии. Постојат бројни ретроспективни анализи, меѓутоа, процена на овој ефект кај пациентите кои примаат клопидогрел за кои постои генотипизација се: CURE (n = 2 721), CHARISMA (n = 2 428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1 477), и ACTIVE-A (n = 601) студии, како и бројни извршени кохортни студии.

Во TRITON-TIMI 38 и 3 кохортни студии (Collet, Sibbing, Giusti), комбинирана група пациенти со среден или со слаб метаболички статус имале поголем процент кардиоваскуларни случувања (смрт, миокарден инфаркт, и удар) или стент тромбоза во споредба со јаките метаболизери.

Во студијата CHARISMA и една кохортна студија (Simon), забележан е пораст на случувања само кај слабите метаболизери кога се споредени со јаки метаболизери.

Во студиите CURE, CLARITY, ACTIVE-A и во една кохортна студија (Trenk), немало зголемен процент на случувања на основа на статусот на метаболизерите.

Ниедна од овие анализи не била со адекватна величина да детектира промени во исходот кај слабите метаболизери.

Посебни популации

Фармакокинетиката на активниот метаболит на клопидогрелот кај посебните популации не е позната.

Намалена бубрежна функција

По повторени дози од 75 mg клопидогрел дневно, кај пациентите со тешко ренално заболување (креатинин клиренс од 5 до 15 ml/min) инхибицијата на АДП-индуцираната тромбоцитна агрегација била пониска (25 %) од онаа забележена кај здравите лица. Сепак, продолжувањето на крвавењето било слично со тоа кај здрави лица кои примале 75 mg клопидогрел дневно. Дополнително, клиничката толеранција е добра кај сите пациенти.

Намалена хепатална функција

По повторени дози од 75 mg клопидогрел дневно, во текот на 10 дена, кај пациентите со тешко намалена хепатална функција, инхибицијата на АДП-индуцираната тромбоцитна агрегација била слична со онаа забележана кај здрави лица. Продолжувањето на средното време на крвавење, исто така, било слично во двете групи.

Раса

Преваленцата на CYP2C19-алелите, што резултира со умерен и со слаб метаболизам на CYP2C19, се разликува според раса/националност (видете го делот *Фармакогенетика*).

Во литературата, ограничени се податоците за азиската популација за да се оцени клиничката импликација на генотипот на овој СУР врз исходот на клиничките инциденти.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Во претклинички студии кај стаорци и кај бабуни најчесто присутни ефекти биле хепаталните промени. Тие се појавиле при дози кои биле 25 пати поголеми од дозата за луѓе (75 mg/ден) и биле последица на дејството врз хепаталните ензими. Кај луѓе кои добивале клопидогрел во терапевтски дози немало ефекти врз хепаталните ензими.

При многу високи дози била пријавена гастрична неподносливост (гастритис, гастрични ерозии и/или повраќање), како што е видно кај стаорци и кај бабуни.

Немало докази за карциноген ефект кога клопидогрел бил применуван 78 седмици кај глувци и 104 седмици кај стаорци, во дози од 77 mg/kg/ден (биле најмалку 25 пати поголеми од клиничката дозата за луѓе – 75 mg/ден).

Клопидогрел бил тестиран во *in vitro* и во *in vivo* студии на генотоксичност и не предизвикал никаков ефект.

Клопидогрел намал ефект врз фертилитетот кај машки и кај женски стаорци и не бил тератоген ниту кај стаорци ниту кај зајаци. Кога бил даден на стаорци во лактација, клопидогрел предизвикал благо каснење во развојот на младенчињата. Специјални фармакокинетски студии со радиообележан клопидогрел покажале дека тој или неговите метаболити се излучуваат во млекото. Последователно, не може да се исклучи директен ефект (блага токсичност) или индиректен ефект (лош вкус).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

- лактоза, монохидрат;
- прежелатинизиран скроб;
- натриум кроскармелоза;
- повидон;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- бутилхидрокситолуен (E321);
- глицерол бехенат.

Филм-обвивка:

- хипромелоза;
- целулоза, микрочистална;
- титан диоксид (E171);
- боја: пигмент црвен железо оксид (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликативно.



6.3 Рок на употреба

Две (2) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура под 25 °C.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Излед и содржина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистер (PVC/PVdc/Aluminium); секој блистер содржи 10 таблети.

Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери) и упатство за корисникот.

6.6 Упатство за употреба и ракување и посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања за отстранување на лекот.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2019 г.

