

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**

**CLOPIGAL®/КЛОПИГАЛ®**  
**75mg**  
**Филм-обложена таблета**

*Назив, седиште и адреса на производителот на лекот:*

**Галеника а.д Белград**

**„Ботајнички друм бб,, 11 080 Белград Р.Србија**

*Назив, седиште и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:*

**Галеника а.д Претставништво Скопје**

**Бул. Кочо Рацин 14 1000 Скопје Р.Македонија**



# 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ , ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ(INN)

CLOPIGAL®/КЛОПИГАЛ®

75mg филм-обложена таблета

INN: clopidogrelum

## 2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 75 mg клопидогрел во форма на клопидогрел-хидрогенсулфат (97,875 mg ).

Од помошните супстанции со потврдено дејство лекот содржи манитол.

За листата на сите помошни супстанции, да се види точката 6.1.

## 3.ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Филм обложена таблета.

Округли, биконвексни, со филм обложени таблети, со розе – кафена боја.

## 4.КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. Терапевтски индикации

*Превенција на атеротромботични настани:*

Clopidogal®/ Клопигал® е индициран кај:

- Возрасните пациенти кои претрпеле инфаркт на миокардот ( во распон од неколку дена до највеќе 35 дена ), исхемиски мозочен удар ( во временски интервал од седум дена до највеќе шест месеци ) или кои имаат утврдена болест на периферните артерии;
- Возрасни пациенти кои болуваат од акутен коронарен синдром :
  - Акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегмент ( нестабилна ангина или инфаркт на миокард без Q забец), вклучувајќи и пациенти подложени на вградување на стент после перкутана коронарна интервенција, во комбинација со ацетилсалицилна киселина ( ASK );
  - Акутен инфаркт на миокардот со елевација на ST – сегментот, во комбинација со ASK кај пациентите кои ги исполнуваат условите за тромболитичка терапија.

*Превенција на атеротромботичните и тромбоемболиските настани кај пациентите со атријална фибрилација*

Кај возрасните пациенти со атријална фибрилација кои имаат барем еден фактор на ризик за васкуларен настан, кои не се соодветни за терапија со антагонисти на витаминот К и кои имаат мал ризик за настанување на крвавење, клопидогрелот е индициран во комбинација со ацетилсалицилна киселина (ASK) за превенција на атеротромботичните и тромбоемболиските настани, вклучувајќи и мозочен удар.

За повеќе информации видете го делот 5.1.

### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

**Возрасни и постари пациенти**

Clopidogal®/ Клопигал® се употребува во поединечна дневна доза од 75 mg.

Пациенти со акутен коронарен синдром:

Кај акутен коронарен синдром без елевација на ST – сегментот ( нестабилна ангина или инфаркт на миокардот без Q забец), лекувањето со клопидогрел треба да се започне со еднократна ударна доза од 300 mg, а потоа да се продолжи со 75 mg еднаш дневно ( со ASK 75 mg до 325 mg дневно ). Бидејќи големите дози на ацетилсалицилна киселина се поврзуваат со висок ризик на крвавење, се препорачува дозата на ASK да не биде поголема од 100 mg. Оптималното траење на терапијата сеуште не е формално утврдено. Резултатите на клиничките испитувања



подржуваат траење на лекувањето од највеќе 12 месеци, а најголем ефект е забележен во третиот месец на лекување (да се види делот 5.1).

- Кај акутен инфаркт на миокардот со елевација на ST – сегментот, лекувањето со лекот Clopigal®/ Клопигал® се спроведува со поединечна дневна доза од 75 mg, а започнува со ударна доза од 300 mg во комбинација со ASK, со или без тромболитици. Кај пациентите постари од 75 години, лекувањето со клопидогрел не треба да се започнува без ударна доза. Комбинираното лекување треба да започне што е можно порано после појавата на симптомите и да продолжи најмалку четири недели. Користа од комбинацијата на клопидогрел и ASK во траење подолго од четири недели не е испитувано во оваа состојба ( да се види делот 5.1).

Кај пациентите со атријална фибрилација, клопидогрел се употребува во поединечна дневна доза од 75 mg. Истовремено се започнува и со терапијата со ацетилсалицилна киселина во доза од 75 mg до 100 mg која продолжува во комбинација со клопидогрел ( да се види делот 5.1 ).

Доколку се испушти една доза од лекот:

- Ако поминале помалку од 12 часа од времето предвидено за земање на лекот, пациентот треба веднаш да ја земе вообичаената доза на лекот, а потоа да продолжи со земањето на лекот според планираниот распоред.
- Ако минале повеќе од 12 часа, пациентот треба да ја земе следната доза на лекот во предвиденото време; не треба да зема дупла доза од лекот.

**Педијатриска популација :**

Клопидогрелот не се употребува кај деца поради недоволните податоци за ефикасноста (да се види делот 5.1).

**Пациенти со оштетена функција на бубрези :**

Терапевтските искуства со употребата на лекот кај овие пациенти се ограничени (види дел 4.4).

**Пациенти со оштетена функција на црниот дроб :**

Терапевтските искуства со употреба на лекот се ограничени кај пациентите со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб кои можат да имаат хеморагична дијатеза ( да се види делот 4.4).

**Начин на употреба**

Перорална примена.

Лекот може да се применува со или без храна.

#### 4.3. Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на било која помошна супстанција на лекот (да се види делот 6.1 ).
- Тешка инсуфициенција на црниот дроб
- Активно патолошко крвавење како што е крвавењето кај пептичкиот улкус или интракранијално крвавење.

#### 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот

*Крвавење и хематолошки заболувања*

Поради опасности од крвавење и хематолошки несакани дејства, потребно е веднаш да се провери крвната слика и/или да се направат други неопходни анализи кога и да во текот на лекувањето се јават клинички симптоми кои укажуваат на крвавење ( да се види делот 4.8 ).

Како што е случај и со другите антиромбоцитни лекови , клопидогрелот треба да се применува со внимание кај пациентите кои се изложени на зголемен ризик од крвавење поради повреди, хируршки зафати или други патолошки состојби и кај пациенти кои се лекуваат со ацетилсалицилна киселина, хепарин, инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa, нестероидни антиинфламаторни лекови вклучувајќи ги Cox-2 инхибиторите или селективните инхибитори на повторно превземање на серотонинот (SSRI). Пациентите треба внимателно да се следат со цел за откривање на било какво знај на крвавење, вклучувајќи окултно крвавење, особено во текот на првите недели од лекувањето и/или после



инвазивни кардиолошки постапки или хируршки зафати. Не се препорачува истовремена употреба на клопидогрел и орални антикоагуланси, бидејќи може да го засилат интензитетот на крвавењето (да се види делот 4.5).

Ако пациентот се подложува на планиран хируршки зафат поради што антиромбоцитниот ефект привремено не е пожелен, употребата на клопидогрел треба да се прекине седум дена пред зафатот. Пациентите би требало да го известат лекарот/стоматологот за употребата на клопидогрел пред закажувањето на било која интервенција и пред воведување на било каков нов лек. Лекот Clopigal®/ Клопигал® го продолжува времето на крвавење и мора да се дава со внимание на пациентите кои имаат лезии со можности за крвавење (особено гастроинтестинални и интраокуларни).

На пациентите кои употребуваат клопидогрел ( како монотерапија или во комбинација со ацетилсалицилната киселина) потребно е да им се објасни дека крвавењето може да им трае подолго од обично и дека мора да го известат лекарот за појава на било какво невообичаено крвавење ( во смисла на невообичаено место или траење на крвавењето).

#### *Тромботична тромбоцитопенијска пурпура*

Тромботична тромбоцитопенијска пурпура ( ТТР ) регистрирана е многу ретко после употребата на клопидогрел, понекогаш и после кратка изложеност на лекот. Ја карактеризираат тромбоцитопенија и микроангиопатска хемолитичка анемија на која може да и се придружат и неуролошки испади, бубрежни нарушувања или треска. ТТР е потенцијално фатална состојба која бара итно лекување, вклучувајќи и плазмафереза.

#### *Стектата хемофилија*

После употребата на клопидогрел пријавени се случаи на стекната хемофилија. Доколку постои продолжување на активираното парцијално тромбoplastинско време (аРТТ ), со или без крварење, треба да се посомнева на стекната хемофилија. Пациентите со потврдена дијагноза за стекната хемофилија треба да се упатат на специјалист за понатамошно лекување, и да се прекине со примената на клопидогрел.

#### *Неодамнешен исхемиски инсулт*

Со оглед на тоа дека нема доволно податоци, употребата на клопидогрелот не може да се препорача во текот на првите седум дена после акутен исхемиски инсулт.

#### *Цитохром P450 2 C 19 ( CYP2C19 )*

Фармакогенетика : кај пациенти кои споро ги метаболизираат лековите преку изоензимите CYP2C19 (poor CYP2C19 metabolisers ), употребата на клопидогрел во препорачани дози доведува до создавање на помалку активен метаболит и остварување на послаб ефект на функцијата на тромбоцитите. Постојат адекватни тестови со кои може да се идентифицира генотипот CYP2C19 на пациентот.

Со оглед на тоа дека клопидогрелот во организмот се метаболизира до активен метаболит, делумно и преку изоензимот CYP2C19, може да се очекува дека употребата на лекови кои го инхибираат овој ензим ќе го намалат нивото на активниот метаболит во плазмата. Клиничкото значење на овие интеракции не е разјаснето. Како мерка на претпазливост, не се препорачува истовремена употреба на клопидогрел со лекови кои се силни или умерени инхибитори на ензимот CYP2C19 ( листата на CYP2C19 инхибиторите да се види во делот 4.5. истотака да се види и делот 5.2.).

#### *Вкрстена пречувствителност*

Кај пациентите треба да се испита постоењето на поранешни алергиски реакции на други лекови од класата тиенопиридинови ( како што се тиклопидин и прасугрел) со оглед на тоа дека се пријавени случаи на вкрстена пречувствителност помеѓу лековите од оваа класа ( да се види делот 4.8). Тиенопиридините може да предизвикаат умерени до сериозни алергиски реакции како што се исип, ангиоедем или вкрстени хематолошки реакции како тромбоцитопенија и неутропенија. Пациентите кои порано имале алергиска или хематолошка реакција на еден од лековите од класата тиенопиридинови, имаат зголемен ризик од појава на истата или некоја друга реакција при употребата на друг тиенопиридин. Поради сето тоа потребно е внимателно да се следат пациентите со поранешни алергии на тиенопиридините.



#### *Оштетување на функцијата на бубрезите*

Терапевтското искуство со клопидогрел е ограничено кај пациентите со нарушување на функцијата на бубрезите. Поради тоа на овие пациенти клопидогрел мора да им се дава со претпазливост ( да се види делот 4.2).

#### *Оштетување на функцијата на црниот дроб*

Ограничено е искуството кај пациентите со умерена инсуфициенција на црниот дроб кои би можеле да имаат хеморагична дијатеза. Лекот Clopidogrel®/ Клопигал® кај оваа група на пациенти мора да се употребува со внимание ( да се види делот 4.2).

#### *Помошни материји*

Пациентите со ретки наследни нарушувања на толеранција на галактоза, недостаток на Lapp-лактаза или малапсорпција на глюкоза-галактоза не би требало да го употребуваат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други видови на интеракции**

#### **Орални антикоагуланси:**

Истовремената употреба на клопидогрел и оралните антикоагуланси не се препорачува бидејќи може да дојде до зголемување на интензитетот на крвавењето ( да се види делот 4.4). Иако употребата на клопидогрел во доза од 75 mg на ден не влијае на фармакокинетиката на варфаринот ниту ги менува вредностите на INR кај пациентите на долготрајна терапија со варфарин, истовремената употреба на клопидогрел и варфарин го зголемуваат ризикот од крвавење поради независното делување на хемостазата.

#### **Инхибитори на гликопротеинот IIb/IIIa:**

Клопидогрел мора да се употребува со внимание кај пациентите кои истовремено користат инхибитори на гликопротеинот IIb/IIIa ( да се види делот 4.4).

#### **Ацетилсалицилна киселина ( ASK )**

ASK не влијае на клопидогреловата посредувана инхибиција со ADP индуцираната агрегација на тромбоцитите, но клопидогрелот го засилува дејството на ASK на агрегацијата на тромбоцитите предизвикана од колагенот. Меѓутоа , истовремената употреба на 500 mg ASK два пати дневно во текот на еден ден не влијаела значително на продолжувањето на времето на крвавење предизвикано од клопидогрел. Фармакодинамичката интеракција помеѓу клопидогрел и ацитилсалицилната киселина е можна и може да го зголеми ризикот од крварење. Поради тоа при истовремената употреба потребно е внимание ( да се види делот 4.4 ). Сепак, клопидогрел и ASK истовремено се употребувани во траење од најдолго година дена ( да се види делот 5.1).

#### **Хепарин:**

Во една клиничка студија спроведена со здрави испитаници, употребата на клопидогрел не барала промена на дозата на хепарин, ниту го менувала ефектот на хепаринот на коагулацијата. Истовремената употреба на хепаринот не делувала на инхибицијата на агрегација на тромбоцити предизвикана од клопидогрел. Фармакодинамичката интеракција помеѓу клопидогрел и хепаринот е можна и може да го зголеми ризикот од крвавење. Поради тоа при истовремена употреба потребно е внимание ( да се види делот 4.4 ).

#### **Тромболитици :**

Безбедноста на истовремена употреба на клопидогрел, фибринските или нефибринските тромболитици и хепаринот проценувана е кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот. Зачестеноста на клинички значително крвавење, била слична со зачестеноста забележена при истовремена употреба на тромболитиците и хепаринот со ASK ( да се види делот 4.8).

#### **Нестероидни антиинфламаторни лекови ( NSAID ) :**

Во едно клиничко испитување на здрави доброволци, истовремената употреба на клопидогрелот и напроксенот го зголемила гастроинтестиналното оккултно крварење. Меѓутоа, поради непостоењето на студии кои ги испитувале интеракциите со другите лекови од таа група, досега не е јасно дали зголемениот ризик од гастроинтестиналното крварење се однесува на сите нестероидни



антиинфламаторни лекови. Поради тоа е потребно внимание при истовремена примена на нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ги Cox-2 инхибиторите и клопидогрел ( да се види делот 4.4 ).

#### **Селективни инхибитори на повторно превземање на серотонинот (SSRI) :**

Со оглед на тоа дека SSRI влијаат на активацијата на тромбоцитите и го зголемуваат ризикот од крвање, потребно е внимание во текот на истовремена употреба на SSRI и клопидогрел.

#### **Останата истовремена терапија :**

Со оглед на тоа дека клопидогрел во организмот се метаболизира до активен метаболит, делумно и преку изоензимот CYP2C19, може да се очекува дека употребата на лекови кои го инхибираат овој ензим ќе го намалат нивото на активниот метаболит во плазмата. Клиничкото значење на овие интеракции не е разјаснето. Како мерка на претпазливост, не се препорачува истовремено користење на клопидогрел со лекови кои се силни или умерени инхибитори на ензимот CYP2C19 ( да се видат деловите 4.4 и 5.2 ). Во лекови кои го инхибираат изоензимот CYP2C19 спаѓаат омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

#### **Инхибитори на протонска пумпа (PPI):**

Омепразол во доза од 80 mg еднаш дневно, употребен истовремено со клопидогрел или во распон од 12 часа, го намалува нивото на активниот метаболит за 45% ( ударна доза ) односно за 40% ( доза за одржување ). Ова е поврзано и со намалувањето на нивото на инхибиција на агрегација на тромбоцитите за 39% ( ударна доза ) односно 21% (доза за одржување). Може да се очекува појава на слична интеракција и при употребата на есомепразол.

Во опсервациските и клиничките студии добиени се контрадикторни податоци за клиничкото значење на оваа фармакокинетичка/фармакодинамичка интеракција, во поглед на значителните кардиоваскуларни резултати. Како мерка на претпазливост, не се препорачува истовремена употреба на омепразол/есомепразол со клопидогрел ( да се види делот 4.4).

Помалку изразено намалување на нивото на активниот метаболит забележано е при употребата на пантопразол и лансопразол. При употребата на пантопразол во доза од 80 mg еднаш дневно забележано е намалување на концентрацијата на активниот метаболит во плазмата за 20% ( ударна доза ) односно 14% ( доза за одржување ). Тоа било поврзано со намалување на просечната инхибиција на агрегацијата на тромбоцити за 15% односно 11%. Овие резултати укажуваат дека клопидогрел може да се употребува заедно со пантопразол.

Нема податоци кои би укажале дека употребата на други лекови кои го регулираат лачењето на желудниковата киселина, како што се антацидите или H2 блокаторите (освен циметидин кој е инхибитор на изоензимот CYP2C19), влијаат на антитромбоцитната активност на клопидогрел.

#### **Останати лекови:**

Спроведени се повеќе клинички студии во кои е испитуван потенцијалот на клопидогрелот за стапување во фармакодинамички и фармакокинетички интеракции со други лекови. Не се забележени клинички позначителни фармакодинамички интеракции при истовремената употреба на клопидогрел и атенолол, односно нифедипин, или клопидогрел и тие два лека заедно. Истотака, на фармакодинамичката активност на клопидогрел не влијаела значително истовремената употреба на фенобарбитон или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се менувала при истовремената употреба на клопидогрел. Антацидите не влијаеле на степенот на ресорпција на клопидогрел.

Податоците од студијата CAPRIE покажуваат дека истовремената употреба на фенитоин и толбутамид ( кои се метаболизираат преку CYP2C19 ) со клопидогрел е безбедна.

Освен порано опишаните специфични интеракции, не се спроведени истражувања за интеракција на клопидогрел со некои лекови кои обично се препишуваат на пациентите со атеротромбоза. Меѓутоа, пациентите кои учествувале во клиничките испитувања со клопидогрел, истовремено примале низа лекови, меѓу кои и диуретици, бета блокатори, ACE инхибитори, антигонисти на калциум, лекови за намалување на холестерол, коронарни вазодилататори, антидијабетици ( вклучувајќи и инсулин ), антиепилептици, како и антагонисти на гликопротеинот IIb/IIIa, без знаење за клинички значителни пропратни интеракции.



#### 4.6 Употреба во периодот на бременост и доење

##### Бременост

Со оглед на тоа дека не се достапни клинички податоци за изложеноста на лекот во текот на бременоста, како мерка на претпазливост, не се препорачува употреба на клопидогрел за време на бременост.

Студиите со животни не укажуваат на постоење на директни или индиректни штетни ефекти на бременоста, ембрионално/феталниот развој, пораѓањето или постнатален развој ( види дел 5.3 ).

##### Доење

Не е познато дали клопидогрел се излучува со мајчиното млеко кај луѓето. Студиите со животни покажале дека може да дојде до излучување со мајчиното млеко. Поради тоа, како мерка на претпазливост, на жените кои користат клопидогрел не им се советува да дојат деца.

##### Фертилитет

Во студиите на анималните модели не е покажано дека клопидогрел влијае на фертилитетот.

#### 4.7 Влијанието на психофизичките способности при управувањето со моторни возила и ракувањето со машини

Клопидогрел воопшто нема, или има само занемарувачко влијание на способноста со управување со возило или ракување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

Безбедноста на употребата на клопидогрел испитана е на повеќе од 44 000 пациенти во клинички студии, вклучувајќи и преку 12 000 пациенти кои лекот го примале во текот на една година или подолго. Во студијата CAPRIE, безбедноста на клопидогрел во доза од 75 mg/ден била слична со безбедноста на ацетилсалицилната киселина во доза од 325 mg/ден, без оглед на години, пол и раса на испитаникот. Клинички значителни несакани дејства се забележени во студиите CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A опишани во понатамошниот текст. Освен овие, наведени се и спонтано пријавените несакани дејства.

Крвавењето е најчесто забележено несакано дејство, како во клиничките испитувања, така и во постмаркетиншкиот период, каде најчесто е пријавувано во првиот месец на лекување.

Во студијата CAPRIE, кај пациенти кои се лекувале со клопидогрел или ASK, вкупната инциденца на крварење изнесувала 9,3%. Инциденцата на тешки случаи била слична кај пациентите кои примале клопидогрел во однос на ASK.

Во студијата CURE, немало појави на големи крвавења кај пациентите кои примале клопидогрел + ASK, во текот на седум дена после хируршко вградување на коронарен бајпас (bypass) кај пациенти кои терапијата ја прекинале пет или повеќе дена пред интервенцијата. Кај пациентите кои продолжиле да ја употребуваат терапијата и во рамките на пет дена до вградувањето на бајпасот (bypass), зачестеноста на несаканиот настан изнесувала 9,6% кај пациенти кои употребувале клопидогрел + ASK, односно 6,3% кај пациенти што примале плацебо + ASK.

Во студијата, CLARITY, воочено е вкупно зголемување на зачестеноста на крварење кај група пациенти која употребувала клопидогрел + ASK, во однос на групата која примала плацебо + ASK. Зачестеноста на големите крвавења била слична меѓу групите. Овие податоци биле во согласност со податоците добиени во подгрупите на пациенти дефинирани според основните карактеристики и типот на терапија со фибринолитици или хепарин.

Во студијата COMMIT вкупната зачестеност на вон-церебралните големи крварења и церебралните крварења била мала и слична меѓу групите на испитаници.

Во студијата ACTIVE-A, зачестеноста на големи крварења била поголема во групата на пациенти кои примале клопидогрел + ASK, во однос на групата плацебо + ASK (6,7% vs 4,3%). Местото на крвавење во двете групи најчесто било екстракранијално (5,3% во групата клопидогрел + ASK; 3,5% во групата плацебо + ASK), и тоа воглавно од гастротестиналниот тракт (3,5% vs 1,8%).

Забележена е зголемена зачестеност на интракранијалното крвавење кај групата клопидогрел + ASK во однос на групата плацебо + ASK (1,4% vs 0,8%). Помеѓу овие две групи не е забележена статистички значителна разлика во зачестеноста на фаталното крвавење (1,1% во клопидогрел + ASK; 0,7% во групата плацебо+ASK), ниту зачестеност на појава хеморагиска инсулт (0,8% vs 0,6%).

Несакани реакции забележени во клиничките студии како и спонтано пријавените несакани реакции прикажани се во табелата. Нивната зачестеност е дефинирана во склад со следното правило: често



$\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); периодично ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); ретко ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), многу ретко ( $< 1/10.000$ ), непознато (зачестеноста не може да биде проценета врз основа на расположивите податоци. Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се прикажани според тежината и тоа по опаѓачки редослед.

Систем на органи	Често	Периодично	Ретко	Многу ретко, непознато*
Нарушување на нивото на крвта и лимфниот систем		Тромбоцитопениа, леукопениа, еозинофилија	Неутропениа, вилучувајќи тешка неутропениа	Тромботична тромбоцитопениска пурпура (ТТФ) (да се види делот 4.4), апластична анемија, панцитопенија, агранулоцитоза, тешка тромбоцитопенија, стекната хемофилија А, гранулоцитопенија, анемија
Имунолошки нарушувања				Серумска болест, анафилактична реакција, вкрстена пречувствителност помеѓу лековите од групата тиенопиридини (како што се тиклопидин, прасугрел) (да се види делот 4.4)*
Психијатриски нарушувања				Халуцинации, конфузија
Нарушувања на нервиот систем		Интранеријално крварење (пријавени се поединечни случаи со смртен резултат), главоболка, парестезија, зашеметеност		Нарушување на сетилото за внус
Нарушувања на ниво на око		Крварење во око (коњуктивално, окуларно, ретинално)		
Нарушувања на ниво на уво и центарот за рамнотежа			вртогалвица	
Васкуларни нарушувања	Хематом			Тешко крварење, крварење од хируршка рана, васкулитис, хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Елистанкса			Крварење во респираторниот систем (хемоптизија, пулмонарна хеморагија), бронхоспазма, интерстицијален пнеумонитис, еозинофилна пнеумонија
Гастроинтестијални нарушувања	Гастроинтестијална Хеморагија, дијареа, болка во абдоменот, диспепсија	Гастричен и дуодемален улкус, гастритис, повраќање, мачнина, опстипација, отекување	Ретроперитонеална хеморагија	Гастроинтестинална и ретроперитонеална хеморагија со смртен резултат, панкреатитис, колитис, (вклучувајќи улцеративен и лимфоцитен колитис), стоматитис
Хепатобилијарни нарушувања				Акутна инсуфициенција на црниот дроб, хепатитис, нарушување на тестовите на функцијата на црниот дроб
Нарушување на ниво на кожата и поткожното ткиво	Модрици	Исип, пруритус, поткожно крварење (пурпура)		Булезен дерматитис (токсична епидермална некролиза, Стивенс Џонсонов синдром, erythema multiforme), ангиоедем, со лекови предизвикан хиперсензитивен синдром, DRESS, еритематозен или ексфолијативен исип, уртикарија, егзем, lichen planus
Нарушувања на мускулно-скелетно, врзивно и коскено ткиво				Мускулно-скелетно крварење (хемартроза), артритис, артралгија, миалгија



Нарушувања на ниво на бубрезите и уринарниот систем		Хематурија		Гломерулонефритис, зголемено ниво на креатин во крвта
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	Крвање на местото на прободување			Треска
Лабораториски испитувања		Продолжено време на крвање, намален број на неутрофили, намален број на тромбоцити		

\* - несакани реакции со непозната честотност

#### Пријавување на сомнежи за несакани реакции

Пријавувањето на сомнежи за несакани реакции после добивањето на дозволата за лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот на корист и ризик од лекот. Здравствените работници треба да пријават секаков сомнеж за несакана реакција на овој лек на Националниот центар за Фармаковигиланца на Република Македонија:

Национален центар за Фармаковигиланца на Република Македонија

Улица 50-та дивизија број 6, 1000 Скопје

Република Македонија

Тел и факс 02 31111-828, тел 02 3237-921; 02 3165-966

Веб страница: [www.farmakovigilanca.mk](http://www.farmakovigilanca.mk)

Електронска пошта: [contact@farmakovigilanca.mk](mailto:contact@farmakovigilanca.mk)

#### **4.9.Предозирање**

Предозирањето со клопидогрел може да предизвика продолжување на времето на крвање и последователни компликации во смисла на крвање. Ако се забележи крвање, веднаш треба да се примени адекватна терапија.

Не е пронајден антидот (противотров) за фармаколошката активност на клопидогрел. Ако е итно потребно да се корегира продолженото време на крвање, трансфузија на тромбоцити може да го намали дејството на клопидогрел.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1. Фармакодинамички податоци**

**Фармакотерапевтска група:** Антикоагуланси – инхибитори на агрегација на тромбоцити, исклучувајќи го хепаринот. **АТС код:** B01AC04

#### *Механизам на дејство*

Клопидогрел е пролек, а еден од неговите метаболити делува како инхибитор на агрегацијата на тромбоцити. Клопидогрел се метаболизира преку CYP450 ензими при што се креира активен метаболит кој ја инхибира агрегацијата на тромбоцити. Овој активен метаболит селективно го инхибира врзувањето на аденозин-дифосфат (ADP) за рецепторот на тромбоцитите (рецептор P2Y<sub>12</sub>) со што последователно се спречува со ADP посредуваната активација на гликопротеинот GPIIb/IIIa комплексот и со тоа се инхибира агрегацијата на тромбоцити. Поради иреверзибилното врзување за рецептор, функцијата на тромбоцитите е трајно нарушена ( до крајот на нивниот животен век – во просек 7 до 10 дена ), а нормализација на функцијата се постигнува после синтеза на нови тромбоцити. Агрегација на тромбоцитите кои ја предизвикуваат други агонисти ( не ADP ) е исто така инхибирана така што се блокира амплификацијата на тромбоцитната активација која ја покренува ослободениот ADP.

Бидејќи активниот метаболит настанува со делувањето на ензимите CYP450, а некои од нив се полиморфни и подложни на влијанието од страна на разни лекови, не драѓа секогаш кај сите пациенти до адекватна инхибиција на тромбоцитите.

#### *Фармакодинамички ефекти*

Повторуваните дози од 75 mg предизвикуваат силна инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите посредувана со ADP-то уште од првиот ден, дејството прогресивно се зголемува и достигнува состојба на динамичка рамнотежа помеѓу третиот и седмиот ден. Во состојба на динамичка рамнотежа просечното ниво на инхибиција, со доза од 75 mg дневно, изнесува помеѓу 40% и 60%.



Агрегацијата на тромбоцитите и времето на крвање постепено се враќаат на почетните вредности, обично во рамаките на пет дена од прекинувањето на употребата на лекот.

#### *Клиничка ефикасност и безбедност*

Ефикасноста и безбедноста на клопидогрел се проценети во пет двојно-слепи студии во кои се вклучени преку 88.000 пациенти: студијата CAPRIE, која го споредува делувањето на клопидогрел и ASK и студиите CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A кои го споредувале делувањето на клопидогрел и плацебо, двата во комбинација со ASK и останатата стандардна терапија.

#### *Неодамнешен инфаркт на миокардот (MI), неодамнешен инсулт или утврдена болест на периферните артерии.*

Студијата CAPRIE вклучувала 19.185 пациенти со атеротромбоза која се манифестирала со неодамнешен инфаркт на миокардот (< од 35 дена), неодамнешни исхемиски инсулт (помеѓу седум дена и шест месеци) или со утврдена болест на периферните артерии (PAD). Пациентите се рандомизирани во две групи кои дневно примале 75 mg клопидогрел или 325 mg ацетилсалицилна киселина. Пациентите се следени во текот на период од една до три години. Во подгрупата на пациенти со инфаркт на миокардот поголемиот дел од пациентите првите неколку дена после акутниот инфаркт на миокардот примале ASK.

Во споредба со ASK, клопидогрел значително ја намалил зачестеноста на нови исхемиски настани (комбинирани резултати кои вклучувале инфаркт на миокард, исхемиски инсулт и васкуларна смрт). Во ITT анализата ( од англ. *Intention to treat* ) забележени се 939 исхемиски настани во групата која примала клопидогрел, а 1.020 во групата која примала ASK ( релативно намалување на ризик ( RRR ) 8,7% [95% интервал на доверба: 0,2 до 16,4];  $p=0,045$  ) што одговара на бројот на додатни 10 пациенти на кои е спречен нов исхемиски настан на секој 1.000 пациенти лекувани 2 години [ интервал на доверба : 0 до 20 ]. Анализата на вкупната смртност, секундарен резултат на студијата, не покажала било каква значителна разлика помеѓу клопидогрел (5,8%) и ASK (6,0%).

Во анализата на подгрупата формирана према состојбата ( инфаркт на миокард, исхемиски инсулт , PAD ) најголема корист од лекувањето ( постигната статистичко значителност од  $p=0,003$  ) имале пациентите со болест на периферни артерии (PAD), посебно оние кои во анамнезата имале инфаркт на миокардот (RRR=23,7%; интервал на доверба 8,9 до 36,2 ). Помала корист од лекувањето ( не била значително различна од ефектот на ASK ) воочена е кај пациентите со инсулт (RRR =7,3%; интервал на доверба-5,7 до 18,7;  $p=0,258$  ). Кај пациентите кои во студијата се вклучени само поради неодамнешниот инфаркт на миокард, ефектот на клопидогрел бил бројчано послаб, но статистички не се разликувал од ASK (RRR=-4,0%; интервал на доверба -22,5 до 11,7;  $p=0,639$  ). Анализата на подгрупата според годините на старост укажува дека користа од лекувањето со клопидогрел е помала кај пациентите постари од 75 години него кај оние  $\leq 75$  години.

Со оглед на тоа дека клиничкото истражување на студијата CAPRIE немала за цел да ја проценува ефикасноста во поединечните подгрупи, не е јасно дали разликите во релативното намалување на ризикот се вистински или претставуваат случаен резултат.

#### *Акутен коронарен синдром*

Студијата CURE вклучувала 12.562 пациенти со акутен коронарен синдром без елевација на ST-сегментот ( нестабилна ангина или инфаркт на миокардот без Q забец), кои во последните 24 часа имале епизода на болка во градите или симптоми на исхемија. Пациентите требале да имаат промени во EKG-то, поврзано со нова исхемија или зголемени вредности на срцевите ензими, или тропонин I или T барем два пати поголем од горната граница на нормални вредности.

Пациентите се рандомизирани во групи кои примале клопидогрел ( ударна доза од 300 mg, а после тоа 75 mg/ден,  $N=6.259$  ) или плацебо ( $N=6.303$ ), двата во комбинација со ASK (75-325 mg еднаш дневно) и друга стандардна терапија. Пациентите ги примале лековите до една година. Во студијата CURE 823 (6,6%) пациенти истовремено примале антигонист рецептори GPIIb/IIIa. Хепарин примале повеќе од 90% од пациентите , а на релативниот степен на крвање во групата која примала клопидогрел и онаа која примала плацебо, истовременото лекување со хепарин немало значително влијание.

Бројот на пациенти кои доживеале примарен резултат (кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард или инсулт) бил 582 (9,3%) во групата која примала клопидогрел и 719 (11,4%) во групата која примала плацебо, со 20%-тно намалување на релативниот ризик (95% интервал на доверба од 10% до 28%;  $p=0,00009$  ) во групата која се лекувала со клопидогрел (17% намалување на релативниот ризик кај

пациентите кои се лекувале конзервативно, 29% кај пациентите лекувани со помош на PTCA со/без вградување на стент и 10% кај пациенти на кои им е извршено вградување на бајпас CABG).

Нови кардиоваскуларни настани ( примарен резултат) се спречени, со намален релативен ризик од 22% ( интервал на доверба : 8,6; 33,4), 32%( интервал на доверба : 12,8; 46,4), 4%( интервал на доверба : -26,9; 26,7), 6% ( интервал на доверба : -33,5; 34,3) и 14% (интервал на доверба: -31,6; 44,2), во текот на период од 0 до 1 месец, 1 до 3 месеци, 3 до 6 месеци, 6 до 9 месеци, односно 9 до 12 месеци. Така што после три месеци терапија, постигнатата корист од лекувањето со комбинација на клопидогрел и ASK понатаму не се зголемувала, додека опасноста од крвање и понатаму постоела (да се види делот 4.4).

Употребата на клопидогрел во студијата CURE била поврзана со намалувањето на потребата за тромболитичка терапија (RRR=43,3%; интервал на доверба 24,3%, 57,5%) и инхибиторите GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; интервал на доверба 6,5%, 28,3%).

Бројот на пациенти кои доживеале и втор примарен резултат (кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард, инсулт или рефракторна исхемија) бил 1.035 (16,5%) во групата која примала клопидогрел, а 1.187 (18,8%) во групата која примала плацебо, со намалување на релативниот ризик од 14% ( 95% интервал на доверба: 6% до 21%,  $p=0,0005$ ) во групата која употребувала клопидогрел. На тој ефект највеќе влијаело статистички значителното намалување на зачестеноста на инфаркт на миокардот [ 287 (4,6%) во групата која примала клопидогрел и 363 (5,8%) во групата која примала плацебо]. Не бил забележен ефект на повторена хоспитализација поради нестабилна ангина.

Резултатите кои се добиени во популации со различни карактеристики (нпр. нестабилна ангина или инфаркт на миокард без Q забег, низок или висок ниво на ризик, шеќерна болест, потреба од ревакуларизација, години на старост, пол итн.) биле во согласност со резултатите од примарната анализа. Со дополнителна анализа на податоците кај 2.172 пациенти (17% од целокупната CURE популација) на кои им е уграден стент (Stent-CURE) утврдено е дека клопидогрел во споредба со плацебо значително го намалува релативниот ризик (RRR 26,2%) од компримираните резултат (кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард, инсулт) и исто така го намалува релативниот ризик (RRR 23,9%) за друг компримиран резултат (кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард, инсулт или рефракторна исхемија). Освен тоа, безбедносниот профил на клопидогрел во оваа подгрупа на пациенти не претставувал проблем. Според тоа добиените резултати на оваа подгрупа се во согласност со останатите резултати од испитувањето. Забележениот поволен резултат од лекувањето со клопидогрел бил независен од ефектите на друга акутна или долготрајна кардиоваскуларна терапија (како што се: хепарин/нискомолекуларен хепарин, антагонисти GPIIb/IIIa, лекови за намалување на холестерол, бета блокатори и ACE инхибитори). Ефикасноста на клопидогрелот не зависела од дозата на ASK (75-325 mg еднаш дневно).

Кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот со елевација на ST-сегментот, ефикасноста и безбедноста на клопидогрелто проценувани се во две рандомизирани, двојно-слепи студии контролирани со плацебо, CLARITY и COMMIT.

Истражувањето CLARITY вклучувало 3.491 пациент кои во рамките на 12 часа имале инфаркт на миокард со елевација на ST-сегментот, и планирана им е употреба на тромболитичка терапија. Пациентите примале клопидогрел (прво ударна доза од 300 mg, а после тоа доза од 75 mg на ден,  $N=1.725$ ) или плацебо ( $N=1.739$ ), двата во комбинација со ASK (150 до 325 mg како ударна доза после која следувала доза од 75 до 162 mg на ден), со фибринолитик и по потреба хепарин. Пациентите се следени 30 дена. Примарниот резултат бил појава составена од оклузија на артеријата поврзана со инфаркт на ангиограмот пред отпуштањето, смрт, или повторен инфаркт на миокардот пред коронарната ангиографија. За пациентите на кои не им била направена ангиографија примарен резултат бил смрт или повторен инфаркт на миокардот до осум дена или до отпуштањето од болница. Популацијата на пациенти вклучувала 19,7% жени и 29,2% пациенти  $\geq$  од 65 години. Фибринолитици примале 99,7% од пациентите ( фибрин-специфичен: 68,7%, фибрин-неспецифичен: 31,1% ), 89,5% примале хепарин, 78,7% бета блокатори, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Кај петнаесет одсто (15%) пациенти во групата со клопидогрел и 21,7% во групата со плацебо дошло до појава на примарен резултат, што претставува апсолутно намалување од 6,7% и намалување на веројатноста на резултатот од 36% во корист на клопидогрел (95% интервал на доверба: 24,47%;  $P<0,001$ ); намалувањето на веројатноста на резултатот воглавно бил поврзан со намалувањето на оклузија на артеријата поврзана со инфарктот. Овој позитивен ефект бил постојано присутен во сите претходно дефинирани подгрупи кои вклучувале пациенти по години на старост и пол, локација на инфарктот и типот на употребениот фибринолитик или хепарин.



Студијата COMMIT со 2x2 факторски дизајн, вклучувала 45.852 пациенти кои во рамките на последните 24 часа претрпеле симптоми суспектни на инфаркт на миокард, со пропратни абнормалности на EKG-то (нпр. ST елевација, ST депресија или блок на левата гранка на снопот). Пациентите примале клопидогрел (75 mg дневно, n=22.961) или плацебо (n=22.891), во комбинација со ASK (162 mg дневно), во траење од 28 дена или до отпуштање од болница. Копримираниите резултати биле смрт од било која причина и прв повторен инфаркт, инсулт или смрт. Популацијата на пациенти вклучувала 27,8% жени, 58,4% пациенти  $\geq 60$  години (26%  $\geq 70$  години) и 54,5% пациенти кои употребувале фибролитици. Клопидогрел значително го намалил релативниот ризик од смрт од било која причина за 7% ( $p=0,029$ ) и релативен ризик од комбинација на повторен инфаркт, напад или смрт за 9% ( $p=0,002$ ), што значело вкупно намалување од 0,5% односно 0,9%. Тој позитивен ефект бил еднакво присутен во сите подгрупи без оглед на пол, години или употребата на фибролитици, и можел да се забележи уште во првите 24 часа од употребата на лекот.

#### *Атријална фибрилација*

Студиите ACTIVE-W и ACTIVE-A, посебни испитувања во рамките на програмата ACTIVE, вклучувала пациенти со атријална фибрилација (AF) кои имале барем еден фактор на ризик за васкуларен настан. Врз основа на критериумите за вклучување, пациентите се вклучувани во студијата ACTIVE-W доколку биле спремни да примаат антагонисти на витаминот K (како нпр. варфарин). Доколку не биле во можност или не сакале да ја примаат оваа терапија, пациентите се вклучувани во студијата ACTIVE-A. ACTIVE-W студијата потврдила дека антикоагулантната терапија со антигонисти на витаминот K е поефикасна во однос на клопидогрел и ASK.

ACTIVE-A (N=7.554) била мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија во која е споредувана терапијата со клопидогрел 75 mg/дневно + ASK (N =3.772) во однос на плацебо + ASK (N=3.782). Препорачаната доза на ASK била 75 до 100 mg дневно. Пациентите ја примале терапијата во период до пет години.

Пациентите вклучени во ACTIVE програмот имале претходно документирана AF, што значи или трајна AF или барем две интермитентни епизоди на AF во претходните шест месеци. Истотака, вклучените пациенти имале барем еден од следните фактори на ризик: старост  $\geq 75$  години; старост 55 до 74 години со дијабетис мелитус кој бара терапија со лекови, претходно документиран инфаркт на миокард или документирана коронарна болест; лекувана системска хипертензија; порано прележан инсулт, транзитoren исхемиски атак (TIA) или системска емболија вон CNS; дисфункција на левата комора со ејекциона фракција  $<45\%$ ; документирано периферно васкуларно оболување. Средниот CHADS<sub>2</sub> резултат бил 2.0 (опсег 0-6).

Главни критериуми за исклучување на пациентите биле: документиран пептички улкус во претходните шест месеци; претходно интрацеребрално крварење; значителна тромбоцитопенија (бр. на тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ); потреба за клопидогрел или орални антикоагуланти; неподнесување на некои од овие два лека.

Од пациентите вклучени во ACTIVE-A студијата, 73% не биле во можност да примаат антагонисти на витаминот K поради лекарска проценка, неможност да редовно се следи INR, зголемен ризик од паѓање и повреда на главата или зголемен ризик од крварење. За 26% од пациентите, одлуката се базирала на неспремноста на пациентот да ја прима оваа терапија.

Популацијата на пациенти вклучувала 41,8% жени. Просечната старост била 71 година, а 41,6% од пациентите имале  $\geq$  од 75 години. Вкупно 23% од пациентите примале антиаритмици, 52,1% бета блокатори, 54,6% ACE инхибитори, а 25,4% статини.

Вкупниот број на пациенти кои го достигнал примарниот резултат (прва појава на шлог, инфаркт на миокард, системска емболија вон CNS или смрт од васкуларни причини) имало 832 (22,1%) во групата која примала клопидогрел + ASK, односно 924 (24,4%) во групата која примала плацебо + ASK. Релативното намалување на ризикот (RRR) изнесувало 11,1% (95% CI 2,4 - 19,1;  $p=0,013$ ), пред се благодареејќи на значителното намалување на учестеноста на шлог. Појавата на шлог е забележана кај 296 (7,8%) пациенти во групата на клопидогрел + ASK, во однос на 408 (10,8%) пациенти во групата која употребувала плацебо + ASK (RRR 28,4%, 95% CI 16,8 - 38,3;  $p=0,00001$ ).

#### *Педијатриска популација*

Во студијата за зголемување на дозата, во која биле вклучени 86 новороденчиња и деца на возраст до 24 месеци со ризик од тромбоза (PICOLO студија), клопидогрел е употребен во постојани дози од 0,01 mg/kg и 0,2 mg/kg кај новороденчињата и децата, и во доза од 0,15 mg/kg само кај новороденчињата.



Со дозата од 0,2mg/kg постигната е просечна инхибиција од 49,3% (5 $\mu$  M со ADP индицирана агрегација на тромбоцитите), што е споредливо со ефектот постигнат кај возрасните пациенти кои лекот го употребувале во дози од 75 mg дневно.

Во рандомизираната, дупло-слепа, паралелна студија (CLARINET), вклучени се 906 педијатриски пациенти (новороденчиња и мали деца) со цијанотично конгенитално срцево заболување, кои се лекувани со вградување на привремено системски-пулмонарен артериски шант. Овие пациенти се рандомизирани во две групи: прва група (n=467) употребувала клопидогрел во доза од 0,2 mg/kg, а другата група (n=439) плацебо, со вообичаена конкомитантна терапија, во период до спроведувањето на друга интервенција. Просечното време помеѓу вградувањето на шантот и првата употреба на испитуваниот лек било 20 дена. Приближно 88% од пациентите употребувале истовремено и ASK (во доза од 1 до 23 mg/kg дневно). Не е забележана статистички значителна разлика помеѓу групите во поглед на зачестеноста на примарниот резултат кој го опфаќа и смртниот резултат, тромбоза на шантот или кардиолошка интервенција пред 120 – тиот ден од животот, после настанот врзан за тромбоза ( 89 [19,1%] во групата која примала клопидогрел и 90 [ 20,5% ] во групата која употребувала плацебо) (да се види делот 4.2).

Најчеста несакана реакција во двете групи била крвавењето, при што помеѓу групите не е воочена статистички значителна разлика во зачестеноста на крвавењето. Во долготрајното безбедносно следење на пациентите, 26 деца на кои на возраст од година дена шантот и понатаму им бил вграден, употребувале клопидогрел се до возраст од 18 месеци. Во текот на овој период на следење не се забележани нови безбедносни проблеми поврзани со употребата на лекот.

Во студиите CLARINET и PICOLO клопидогрел се користел во форма на орален раствор. Во студијата за релативната биорасположливост која е спроведена на возрасни лица, растворот на клопидогрел покажал сличен обем и нешто поголема брзина на ресорпција на активната супстанција во однос на таблетите.

## 5.2. Фармакокинетички податоци

### Ресорпција

После поединечната и повторена перорална доза од 75 mg дневно, клопидогрел се ресорбира брзо. Просечните максимални вредности на неизменетиот клопидогрел во плазмата ( приближно 2,2 - 2,5 ng/mL после поединечната доза од 75 mg ) се постигнуваат за приближно 45 минути од употребата на лекот. Степенот на ресорпција изнесува најмалку 50%, што е проценето врз основа на уринарната екскреција на метаболитот на клопидогрел.

### Дистрибуција

Клопидогрел и неговиот главен циркулирачки (неактивен) метаболит *ин витро* реверзибилно се врзува за хуманите протеини на плазмата ( 98% односно 94% ).

Во *ин витро* условите ова врзување не е заситено во рамките на широкиот распон на концентрација.

### Метаболизам

Клопидогрел екстензивно се метаболизира во црниот дроб. Во *ин витро* и *ин vivo* услови, клопидогрелот се метаболизира преку два главни метаболички патишта: еден е посредуван со естерази и доведува до хидролиза и формирање на неактивен метаболит, дериват на карбоксилна киселина (содржи околу 85% циркулирачки метаболити), додека другиот пат е посредуван со цитохром P450. Клопидогрел прво се метаболизира во 2-оксо-клопидогрел, интермедијарни метаболити. Подоцнежниот метаболизам на овој интермедијарен метаболит доведува до формирање на активен метаболит, тиолен дериват на клопидогрел. *Ин витро*, овој метаболички пат е посредуван со изоензимите CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активниот тиолен метаболит, изолиран е во *ин витро* услови, брзо и иреверзибилно се врзува за рецепторите на тромбоцитите инхибирајќи ја со тоа нивната агрегација.

С тах на активниот метаболит е двапати поголема после еднакратна ударна доза на клопидогрел од 300 mg, во однос на концентрацијата која се постигнува после четридневна употреба со доза за одржување од 75 mg. С тах се постигнува после приближно 30 до 60 минути после употребата на лекот.



### Елиминација

После оралната употреба на клопидогрелот обележен со  $^{14}\text{C}$ , приближно 50% од употребената доза се излучува со урината, а приближно 46% преку фекалиите, во период од 120 часа после дозирањето. После, поединечната орална доза од 75 mg, половина време на елиминацијата на клопидогрел изнесувало приближно 6 часа. Половина време на елиминација на главниот (неактивен) метаболит изнесувало 8 часа, после поединечната и повторена употреба на лекот.

### Фармакогенетика

Изоензимот CYP2C19 е вклучен во формирањето како на активниот метаболит, така и на интермедиарниот метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитната активност на активниот метаболит варираат во зависност од генотипот CYP2C19, мерено *екс vivo* со есеите на тромбоцитната агрегација.

CYP2C19\*1 алелот е во колерација со потполно функционалниот метаболизам, додека алелите на CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 се нефункционални. Овие нефункционални CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 одговорни се за повеќето настани на бавно метаболизирање на лекот (*poor metabolizers*) кај белците (85%) и кај Азијатите (99%). Останатите алели кои се поврзани со одсатниот или намален метаболизам се значително поретки – се мисли на алелите CYP2C19\*4,\*5,\*6,\*7 и \*8. Пациентот кој се карактеризира со бавен метаболизам на лекот поседува два нефункционални алели. Објавените податоци покажуваат дека дека зачестеноста на пациенти со генотип на бавен метаболизам преку CYP2C19 изоензимот изнесува околу 2% кај белците, 4% кај црнциите и дури 14% кај Кинезите. Постојат тестови со кои може да се одреди генотипот CYP2C19 кај пациентите.

Во вкрстена студија во која учествувале 40 здрави доброволци, по 10 од секоја CYP2C19 метаболичка група (ултрабрзи, екстензивни, умерени и бавни), проценувана е фармакокинетиката и антитромбоцитниот одговор после употреба на 300 mg ударна доза и 75 mg доза за одржување, односно после 600 mg како ударна доза и 150 mg како доза за одржување, двата дозни режими во траење од по 5 дена (до постигнување на рамнотежна состојба). Не се забележени значителни разлики во изложеноста на активниот метаболит како ни во средните вредности на инхибиција на агрегација на тромбоцитите (IPA) кај пациентите кои припаѓаат во ултрабрзата, екстензивната и умерената група. Кај пациентите од бавно метаболичката група, изложеноста на активниот метаболит била за 63-71% помала во однос на особите со екстензивен метаболизам. После примената на дозниот режим од 300/75 mg, антитромбоцитната активност истотана била пониска кај особите со бавен метаболизам, а средната IPA вредност кај нив изнесувала 24% (после 24 часа) и 37% (петтиот ден) во однос на 39% (после 24 часа) и 58% (петтиот ден) кај особите со екстензивен метаболизам, односно 37% (после 24 часа) и 60% (петтиот ден) кај особи со умерен метаболизам. После употребата на клопидогрелот во дозен режим 600/150 mg, изложеноста на активниот метаболит кај особите со бавен метаболизам била поголема во однос на дозниот режим 300/75 mg. Во согласност со тоа, IPA вредностите изнесувале 32% (после 24 часа) и 61% (петтиот ден), што било значително повеќе во однос на вредностите после употребата со дозен режим 300/75 mg, односно било слично на IPA вредностите кај останатите метаболички групи после употребата на режимот 300/75 mg. Адекватниот режим на дозирање за оваа група на пациенти не е потврден во клиничките студии.

Во согласност со овие резултати, податоците од мета-анализата, која опфатила шест студии со 335 пациенти лекувани со клопидогрел во рамнотежна состојба, покажале дека изложеноста на активниот метаболит е 28% пониска кај лица со умерен метаболизам, односно за 72% кај лица со бавен метаболизам, во однос на пациентите со екстензивен метаболизам. Истовремено биле пониски и вредностите на инхибиција на агрегацијата на тромбоцитите ( $5\mu\text{M ADP}$ ), а разликата во IPA вредностите во однос на особите со екстензивен метаболизам изнесувала редовно 5,9% односно 21,4%.

Влијанието на CYP2C19 генотипот на клиничките резултати кај пациентите лекувани со клопидогрел не е испитуван во потенцијалните, рандомизирани, контролирани студии. Од друга страна, спроведен е поголем број на ретроспективни анализи во кои е проценуван овој ефект кај пациентите кај кои е одреден генотипот: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), ACTIVE-A (n=601), како и поголем број објавени групни студии.



Во TRITON-TIMI 38 студијата како и во три групни студии ( Collet, Sibbing, Giusti ), забележана е поголема зачестеност на кардиоваскуларните резултати (смрт, инфаркт на миокард и шлог) и тромбози на стент во комбинираната група на пациенти со умерен и бавен метаболички статус во однос на пациентите со екстензивен метаболизам.

Во студијата CHARISMA и една групна студија ( Simon ), поголема зачестеност на резултати е забележана само кај особи со бавен метаболизам, во однос на пациентите со екстензивен метаболизам.

Во студиите : CURE , CLARITY, ACTIVE-A и една групна студија ( Trenk ) не се забележени разлики во резултатот врзани за метаболичкиот статус.

Ниедна од овие студии не опфатила доволен број на испитаници да би можела да ги детектира разликите во резултатите кај особите со бавен метаболизам.

#### *Посебни популации*

Фармакокинетиката на активниот метаболит не е позната во посебни популациони групи.

#### *Оштетување на бубрежната функција*

После употребата на повторувани дози од 75 mg на клопидогрел дневно кај пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција (креатинин клиренс од 5 до 15 mL/min) инхибицијата, предизвикана со посредување на ADP на агрегација на тромбоцитите, била помала (25%) во однос на здравите особи. Сепак продолженото време на крвавење било слично во однос на здравите особи кои употребувале клопидогрел во доза од 75 mg дневно. Освен тоа, клиничката подносливост на лекот била добра кај сите пациенти.

#### *Оштетување на функцијата на црниот дроб*

После употребата на повторувани дози од 75 mg на клопидогрел дневно, во текот на 10 дена кај лица со тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб, инхибицијата, со ADP предизвикана од агрегација на тромбоцитите, била слична со односот кај здравите испитаници. Средното време на крварење истотака било слично кај двете групи на испитаници.

#### *Раса*

Зачестеноста на CYP2C19 алели кои предизвикуваат умерен и бавен CYP2C19 метаболизам на лекот, се разликува меѓу разните раси и народи ( да се види Фармакогенетика ). Според литературата, достапните податоци од Азиската популација не се доволни да би можело да се процени влијанието на поединечен CYP генотип на клиничкиот резултат.

### **5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот**

Предклиничките испитувања на стаорците и мајмуните ( павијани ), најчесто забележени промени се кај црниот дроб. Тие се јавувале кај дози кои претставувале барем 25 пати поголема изложеност на лекот од онаа која постои кај пациентите кои употребуваат 75 mg/ден и биле последица на влијанието на метаболичките ензими на црниот дроб. Кај луѓето кои употребуваат тераписка доза на клопидогрел не е забележено влијанието на ензимите на црниот дроб.

При употребата на многу големи дози, забележана е слаба подносливост на клопидогрел во желудникот ( гастритис, ерозија на желудникот и/или повраќање ), исто така и кај стаорците и кај павијаните. Немало докази за канцерогениот ефект на клопидогрелот кога се лекот се давал на глувци во текот на 78 недели и на стаорци во текот на 104 недели, во дози од 77mg/kg дневно ( што претставувало барем 25 пати поголема изложеност на лекот во однос на изложеноста на луѓето кои примаат клиничка доза од 75mg/ден). Клопидогрел е тестиран во многу генотоксични студии ин vivo и ин vitro и не покажал генотоксична активност.

Клопидогрел не манифестирал штетни ефекти врз фертилитетот на машки и женски стаорци и не покажал тератогени ефекти на стаорци и зајаци. Кога е даван на стаорци во период на доење, клопидогрел предизвикувал незначително забавување во развојот на младите.

Специфичните фармакокинетички студии спроведени со радиоактивно-означен клопидогрел покажале дека основното соединение или неговите метаболити се излучуваат во млекото. Според тоа не може да се исклучи можноста за директен ефект (слаба токсичност) или индиректен ефект (лош вкус на млекото).



## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1. Листа на помошни супстанции

Содржина на јадрото на таблетата:

манитол; целулоза, микрокристална; хидроксипропилцелулоза; натриум-стеарил fumarat.

Содржина на филм облогата:

хипромелоза; магнезиум-стеарат; титан-диоксид; макрогол 6000; железо (III)-оксид и црвен E172.

### 6.2. Инкопатибилност

Не е применлива.

### 6.3. Рок на употреба

3 години

Лекот не смее да се користи после истекот на рокот назначен на пакувањето.

### 6.4. Посебни мерки на претпазливост при чувањето на лекот

Да се чува надвор од дофат и видокруг на деца.

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување, поради заштита од светлост и влага.

### 6.5. Природа и содржина на контактната амбалажа

2 PVC/PVdC/Al блистери со по 14 филм обложени таблети во картонска кутија.

### 6.6. Посебни мерки на претпазливост при одложување на материјалите кои треба да се фрлат после употребата на лекот

Неупотребениот лек се уништува во склад со важечките прописи.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ГАЛЕНИКА а.д. Претставништво Скопје, Бул. Кочо Рацин 14, 1000 Скопје, Р. Македонија

## 8. БРОЈ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

## 9. ДАТУМ НА ПРВАТА ДОЗВОЛА И ДАТУМ НА ОБНОВЕНАТА ДОЗВОЛА

## 10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

