



יוני 2020

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון העלון לצרכן והעלון לרופא של התכשיר:

PLAVIX 75 mg, film coated tablets.

החומר פעיל:

Clopidogrel (as hydrogen sulfate)

ההתוויה העדכנית המאושרת (העדכון מודגש בירוק):

Secondary prevention of atherothrombotic events

Clopidogrel is indicated in:

- Adult Patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease.
- Adult Patients suffering from Acute Coronary Syndrome
 - Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction (MI)), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA).
 - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy

Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation

In adult patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events, are not suitable for the treatment with Vitamin K antagonists (VKA) Anti-Thrombin or Anti Factor Xa, and who have a low bleeding risk, clopidogrel is indicated in combination with ASA for the prevention of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke.

נוסח ההתוויה העדכני בעלון לצרכן (העדכון מודגש בירוק):

התרופה משמשת למניעה **משנית** של אירועים אטרותרומבטיים בכלי הדם (התקפי לב, שבץ מוחי או מוות על רקע וסקולרי) בחולים עם טרשת עורקים (אטרוסקלרוזיס) שעברו אוטם שריר הלב, אירוע מוחי איסכמי, או שסובלים ממחלת עורקים פריפרית, ובחולים הסובלים מאנגינה פקטוריס בלתי יציבה, כולל חולים העוברים השתלת תומך עורקים (stent) בצנתור ושטופלים באספירין. התרופה משמשת למניעת אירועים אטרותרומבטיים ותורמבואמבוליים (התקפי לב, שבץ מוחי, תסחיפים או מוות על רקע וסקולרי) בשילוב עם אספירין, בחולים הסובלים מהפרעה בקצב הלב מסוג פרפור פרודורים שאינם מתאימים לטיפול בתכשירים נוגדי קרישה מסוג נוגדי ויטמין K כגון וורפרין (קומדין), אנטיטרומבין או אנטי פקטור Xa.



מפורטים להלן רק תתי הסעיפים בהם נעשו העדכונים העיקריים בעלונים.

עדכונים בעלון לרופא:

4. CLINICAL PARTICULARS

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Boosted anti-retroviral therapy (ART): HIV patients treated with boosted anti-retroviral therapies (ART) are at high risk of vascular events.

A significantly reduced platelet inhibition has been shown in HIV patients treated with ritonavir- or cobicistat-boosted ART. Although the clinical relevance of these findings is uncertain, there have been spontaneous reports of HIV-infected patients treated with ritonavir boosted ART, who have experienced re-occlusive events after de-obstruction or have suffered thrombotic events under a clopidogrel loading treatment schedule. Average platelet inhibition can be decreased with concomitant use of clopidogrel and ritonavir. Therefore, concomitant use of clopidogrel with ART boosted therapies should be discouraged.

...

As with other oral P2Y12 inhibitors, co-administration of opioid agonists has the potential to delay and reduce the absorption of clopidogrel presumably because of slowed gastric emptying. The clinical relevance is unknown. Consider the use of a parenteral antiplatelet agent in acute coronary syndrome patients requiring co-administration of morphine or other opioid agonists.

...

4.8 Undesirable effects

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare, not known*
Immune system disorders				Serum sickness, anaphylactoid reactions, cross-reactive drug hypersensitivity among thienopyridines (such as ticlopidine, prasugrel) (see section 4.4)*, insulin autoimmune syndrome, which can lead to severe hypoglycemia, particularly in patients with HLA DRA4 subtype (more frequent in the Japanese population)*
Nervous system disorders		Intracranial bleeding (some cases were reported with fatal outcome), headache, paraesthesia, dizziness		Taste disturbances, ageusia

...

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES



5.1 Pharmacodynamic properties

...

De-escalation of P2Y₁₂ Inhibitor Agents in Acute Coronary Syndrome

Switching from a more potent P2Y₁₂ receptor inhibitor to clopidogrel in association with aspirin after acute phase in Acute Coronary Syndrome (ACS) has been evaluated in two randomized investigator-sponsored studies (ISS) – TOPIC and TROPICAL-ACS – with clinical outcome data.

The clinical benefit provided by the more potent P2Y₁₂ inhibitors, ticagrelor and prasugrel, in their pivotal studies is related to a significant reduction in recurrent ischaemic events (including acute and subacute stent thrombosis (ST), myocardial infarction (MI), and urgent revascularization). Although the ischaemic benefit was consistent throughout the first year, greater reduction in ischaemic recurrence after ACS was observed during the initial days following the treatment initiation. In contrast, *post-hoc* analyses demonstrated statistically significant increases in the bleeding risk with the more potent P2Y₁₂ inhibitors, occurring predominantly during the maintenance phase, after the first month post-ACS. TOPIC and TROPICAL-ACS were designed to study how to mitigate the bleeding events while maintaining efficacy.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

This randomized, open-label trial included ACS patients requiring percutaneous coronary intervention (PCI). Patients on aspirin and a more potent P2Y₁₂ blocker and without adverse event at one month were assigned to switch to fixed-dose aspirin plus clopidogrel (de-escalated dual antiplatelet therapy (DAPT)) or continuation of their drug regimen (unchanged DAPT).

Overall, 645 of 646 patients with ST-elevation-MI (STEMI) or non-ST-elevation-MI (NSTEMI) or unstable angina were analyzed (de-escalated DAPT (n=322); unchanged DAPT (n=323)). Follow-up at one year was performed for 316 patients (98.1%) in the de-escalated DAPT group and 318 patients (98.5%) in the unchanged DAPT group. The median follow-up for both groups was 359 days. The characteristics of the studied cohort were similar in the 2 groups.

The primary outcome, a composite of cardiovascular death, stroke, urgent revascularization, and BARC (Bleeding Academic Research Consortium) bleeding ≥ 2 at 1 year post ACS, occurred in 43 patients (13.4%) in the de-escalated DAPT group and in 85 patients (26.3%) in the unchanged DAPT group ($p < 0.01$). This statistically significant difference was mainly driven by fewer bleeding events, with no difference reported in ischaemic endpoints ($p = 0.36$), while BARC ≥ 2 bleeding occurred less frequently in the de-escalated DAPT group (4.0%) versus 14.9% in the unchanged DAPT group ($p < 0.01$). Bleeding events defined as all BARC occurred in 30 patients (9.3%) in the de-escalated DAPT group and in 76 patients (23.5%) in the unchanged DAPT group ($p < 0.01$).

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

This randomized, open-label trial included 2,610 biomarker-positive ACS patients after successful PCI. Patients were randomized to receive either prasugrel 5 or 10 mg/d (Days 0-14) (n=1306), or prasugrel 5 or 10 mg/d (Days 0-7) then de-escalated to clopidogrel 75 mg/d (Days 8-14) (n=1304), in combination with ASA (< 100 mg/day). At Day 14, platelet function testing (PFT) was performed. The prasugrel-only patients were continued on prasugrel for 11.5 months.

The de-escalated patients underwent high platelet reactivity (HPR) testing. If $HPR \geq 46$ units, the patients were escalated back to prasugrel 5 or 10 mg/d for 11.5 months; if $HPR < 46$ units, the patients continued on clopidogrel 75 mg/d for 11.5 months. Therefore, the guided de-escalation



arm had patients on either prasugrel (40%) or clopidogrel (60%). All patients were continued on aspirin and were followed for one year.

The primary endpoint (the combined incidence of CV death, MI, stroke and BARC bleeding grade ≥ 2 at 12 months) was met showing non-inferiority. Ninety five patients (7%) in the guided de-escalation group and 118 patients (9%) in the control group (p non-inferiority=0.0004) had an event. The guided de-escalation did not result in an increased combined risk of ischaemic events (2.5% in the de-escalation group vs 3.2% in the control group; p non-inferiority=0.0115), nor in the key secondary endpoint of BARC bleeding ≥ 2 (5% in the de-escalation group versus 6% in the control group ($p=0.23$)). The cumulative incidence of all bleeding events (BARC class 1 to 5) was 9% (114 events) in the guided de-escalation group versus 11% (137 events) in the control group ($p=0.14$).

...

עדכונים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

...

תגובות בין תרופתיות:

...

- אפאורנז, או תרופות אנטי-רטרוויראליות אחרות (משמשות לטיפול בזיהום HIV),

...

- אופיואידים: בזמן שאתה מטופל בקלופידוגרל, עליך ליידע את הרופא שלך לפני קבלת מרשם לאופיואיד כלשהו (משמשים לטיפול בכאבים עזים).

...

4. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי נוספות

...

תופעות לוואי נדירות מאד (יכולות להשפיע על עד משתמש אחד מתוך 10,000):
צהבת; כאב בטן חזק עם או בלי כאב גב; חום, קשיי נשימה הקשורים לפעמים בשיעול; תגובות אלרגיות כלליות (למשל, הרגשת חום באופן כללי עם אי נוחות כללית פתאומית עד כדי התעלפות); נפיחות בפה; שלפוחיות על העור; אלרגיה עורית; דלקת ברירות הפה; ירידה בלחץ הדם; בלבול; הזיות; כאבי מפרקים; כאבי שרירים; שינוי בטעם או איבוד הטעם של המזון.

...

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה.

העלונים המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. בנוסף ניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום, סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ, רח' בני גאון 10 נתניה



או בטלפון : 09-8633700. להלן הקישור לאתר משרד הבריאות :
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>

בברכה,
צליל גנר להב
רוקחת ממונה