

СТАНДАРТНО ЗАКЛАДНИЧНО ЛИСТЕ	
ИЗДАНИЕ 1.0 - 2017 г. - Приложение I	
20100179	26-05-2017
37846	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАЛДЕРА 75 mg филмирани таблетки
KALDERA 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clopidogrel).

Помощни вещества с известно действие:

5 mg хидрогенирано рициново масло и 177,36 mg лактоза (безводна). За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Калдера 75 mg филмирани таблетки са червеникави, кръгли филмирани таблетки, с диаметър почти 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Възрастни пациенти с остър коронарен синдром:
 - без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти с поставен стент след операция на сърцето, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, за които е подходяща тромболитичната терапия.

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

При възрастни пациенти с предсърдно мъждене, които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти, които не са подходящи за лечение с антагонист на витамин К (VKA) и които имат нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и пациенти в старческа възраст
- Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg.
- При пациенти с остър коронарен синдром



- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): Лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с АСК 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с увеличаване на риска от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клиничните проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (виж точка 5.1).
- Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента: Клопидогрел трябва да се приема като еднократна дневна доза от 75 mg, като първоначалната единична натоварваща доза е 300 mg, в комбинация с ацетилсалицилова киселина или с други тромболитици. При пациенти над 75 години терапията с клопидогрел трябва да започне без натоварваща доза. Комбинирана терапия трябва да се започне, колкото е възможно по-рано, след появяване на симптомите и да продължи поне четири седмици. Не е доказана ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за период по-дълъг от четири седмици при това показание (вижте точка 5.1).

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

Ако е пропусната доза:

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

▪ Педиатрична популация

Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения относно ефикасността (виж точка 5.1).

▪ Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с нарушена бъбречна функция (вижте точка 4.4).

▪ Чернодробно увреждане

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено чернодробно увреждане, които може да имат хеморагична диатеза (виж точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения



Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (виж точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително COX-2 инхибитори, или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургична интервенция. Едновременното приложение на клопидогрел с варфарин не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект не е нужен, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътреочни).

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

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включващо плазмафереза.

Придобита хемофилия

Докладвани са случаи на придобита хемофилия след приложение на клопидогрел. В случаи на доказано удължено активирано парциално тромбопластиново време (аРТТ) с или без кървене, трябва да се има предвид, че това е възможен случай на придобита хемофилия. Пациенти с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да бъдат лекувани под контрол на специалист и да бъде прекратена терапията им с клопидогрел.

Неотдавнашен исхемичен инсулт

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва при остър исхемичен инсулт през първите 7 дни.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

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

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до основния си метаболит, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим води до понижени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това



взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени СУР2С19 инхибитори (виж точка 4.5 за списъка на СУР2С19 инхибитори, също така и точка 5.2).

Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридини (например: клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (виж точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни заболявания е ограничен. Следователно при такива пациенти клопидогрел се прилага с внимание (виж точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества:

Калдера съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа рициново масло, хидрогенирано, което може да предизвика стомашно разстройство или диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Глюкопротеин II b/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкопротеин II b/IIIa инхибитори (виж точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (виж точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (виж точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора клопидогрел не наложи промяна на дозата на хепарина, нито промени ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение на клопидогрел и хепарин



нямаше ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (виж точка 4.4).

Тромболитици: безопасността от едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин-специфичен или фибрин неспецифичен тромболитичен агент и хепарин беше оценена при пациенти с пресен миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене беше сходна на тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитичен агент и хепарин с АСК (виж точка 4.8.).

НСПВС: в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен увеличи окултните гастроинтестинални кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има увеличаване на риска от гастроинтестинално кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително и COX-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с внимание (виж точка 4.4).

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

Друго съпътстващо лечение:

Тъй като клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично чрез CYP2C19, приложението на други лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим се очаква да доведе до понижени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори. (вижте точка 4.4 и т.5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19 включват например омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепим и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа

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

Противоречиви данни от клинични заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития са били докладвани от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно омепразол и езомепразол (вижте точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция с пантопризол или лансопризол. Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопризол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижаване на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде прилаган с пантопризол.

Няма доказателство, че други лекарства, които намаляват стомашната киселинност, като H₂-блокери или антиацидите влияят върху антитромботичната активност на клопидогрел.



Други лекарствени продукти: Голям брой клинични проучвания са проведени с клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, за да се изследват възможните фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия. Не са наблюдавани значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган заедно с атенолол, нифедипин или и с двата- атенолол и нифедипин. Освен това, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително от едновременното приложение на фенобарбитал, или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременното им приложение с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9 безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия, представена по-горе, проучвания за взаимодействие при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарства при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, получаваха голям брой съпътстващи медикаменти, включващи диуретици, бета блокери, ACE инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи медикаменти, коронарни вазодилататори, антидиабетични средства (включително инсулин), антиепилептични средства и GPIIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими взаимодействия.

4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

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

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

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в човешкото мляко. Проучванията при животни доказват екскрецията на клопидогрел в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето трябва да спре по време на лечение с клопидогрел.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 44 000 пациента, които са участвали в клинични проучвания, от които около 12 000 са лекувани за 1 година или повече. Като цяло, Клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в проучването CAPRIE, независимо от възраст, пол и раса. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A са обсъдени по-долу.



допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често докладваната реакция и при клинични проучвания, и при постмаркетингов опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

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

При CURE не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел плюс АСК в през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти спрели терапията повече от пет дни преди операцията. При пациенти, останали на терапия в продължение 5 дни след коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% за плацебо плюс АСК.

При CLARITY е наблюдавано общо увеличение на случаите на кървене при групата на клопидогрел плюс АСК спрямо групата плацебо плюс АСК. Честотата на масивно кървене е сходна между групите. Това е последователно при всички субгрупи от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вид на фибринолитична или хепаринова терапия.

При COMMIT, като цяло степента на нецеребрално кървене или церебрално кървене е ниска и сходна в двете групи.

В ACTIVE-A честотата на масивно кървене е по-висока в групата на клопидогрел плюс АСК, отколкото в групата на плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Масивното кървене е било главно от екстракраниален произход в двете групи (5,3 % в групата на клопидогрел + АСК, 3,5% в групата на плацебо + АСК), главно от гастро-интестиналния тракт (3,5% спрямо 1,8%). Наблюдавано е прекомерно интракраниално кървене в групата на клопидогрел + АСК спрямо групата на плацебо + АСК (1,4% спрямо 0,8% съответно). Не е наблюдавана статистически значима разлика в честотата на фатално кървене 1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата на плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (0,8% и 0,6% респективно) между двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания или спонтанно докладвани са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота се определя, като се използва следната класификация: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (виж точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения



				анемия
Нарушение на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вижте точка 4.4)*
Психични нарушения				Халюцинации, объркване
Нарушения на нервната система		Вътречерепно кървене (в някои случаи с фатален изход), главоболие, парестези, световъртеж		нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кървоизлив от очите (от конюнктивата, очите, от ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозен кървоизлив, кървоизлив от операционна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Елитаксис			Кървене от респираторния тракт (хемоптиза, белодробен кървоизлив), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Кървоизлив от стомашно-чревния тракт, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и язва на дванадесетопръстника, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеален кървоизлив	Кървоизлив от стомашно-чревния тракт и ретроперитонеален кървоизлив с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, промени в изследванията за чернодробна функция



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кръвоизливи по кожата (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи от мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		хематурия		Глумерулонефрит, повишено ниво на креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кръвене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

*Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия.

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцити може да подтисне ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC04.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 5 двойно-слепи проучвания, включили над 88 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и проучванията CURE, CLARITY COMMIT и ACTIVE-A, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

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

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



Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При проведените анализи на лечение са наблюдавани 939 инцидента в групата с клопидогрел и 1 020 в групата с АСК (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 12 0,2 до 16,4]; $p=0,045$), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значителна разлика между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p=0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт (RRR = 7,3 %; CI: - 5,7 до 18,7) [$p=0,258$]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4 %; CI: - 22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

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

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия.

Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75- 325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрел и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрел (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6 до 33,4;), 32 % (CI: 12,8 до 46,4), 4 % (CI: -26,9 до 26,7), 6 % (CI: -33,5 до 34,3;) и 14 % (CI: -31,6 до 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (вж. точка 4.4). Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 % до 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 % до 28,3 %).

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, $p=0,0005$) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт.



(4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МІ без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, МІ, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, МІ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

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

При пациенти с остър МІ с елевация на ST-сегмента, безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно-слепи изпитвания, CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на МІ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен МІ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването.

Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти \geq 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МІ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8% жени, 58,4% пациенти \geq 60 години (26% \geq 70 години) и 54,5% пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ($p=0,029$), и относителния риск за комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p=0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е наблюдавана независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.



Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни проучвания в програмата ACTIVE, включват пациенти с предсърдно мъждене (AF), които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на включващите критерии, лекарите са включвали в ACTIVE-W пациенти, ако са кандидати за терапия с антагонист на витамин К (VKA) (като варфарин).

Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получат лечение с VKA поради невъзможност или нежелание.

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

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

Пациентите са лекувани в продължение на 5 години.

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5 μ M АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/дневно.



В рандомизирано двойно-сляпо, паралелно групово проучване (CLARINET) 906 педиатрични пациенти (новородени и деца), с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg (n=467) или плацебо (n=439) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на изпитвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88% от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1%] за групата на клопидогрел и 90 [20,5%] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността при това проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

Изпитванията CLARINET и PICOLO са проведени с използване на приготвен разтвор на клопидогрел. В проучване на относителната бионаличност при възрастни, приготвеният разтвор на клопидогрел показва сходна степен и малко по-висока скорост на абсорбция на главния циркулиращ (неактивен) метаболит, в сравнение с разрешената за употреба таблетка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократни и повтарящи се дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо.

Средните пикови плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml) настъпват около 45 минути след дозирането.

Абсорбцията е едва 50 %, базираща се на уринарната екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98 % и 94 %). *In vitro* свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни пътя: единият, медиран чрез естеразите и чрез хидролиза и при който се получава основният метаболит - неактивен дериват на карбоксилната киселина и представлява 85 % от циркулиращото вещество в плазмата; и другият-медиран от цитохром Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Следващият етап от метаболизма на 2-оксо клопидогрел междинен метаболит води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране

След орален прием на маркиран с ^{14}C клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След приема



еднократна перорална доза от 75 mg, полуживотът на клопидогрел е приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократен или многократни прием.

Фармакогенетика:

CYP2C19 участва при образуването на активния метаболит и 2-оксо клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката на активният метаболит на клопидогрела и антитромбоцитния ефект, измерени чрез ex vivo опити за тромбоцитна агрегация се различават според CYP2C19 генотипа.

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

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболизатори. Когато слабите метаболизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране притази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания на 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28 % за междинните метаболизатори и 72 % за слабите метаболизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9 % и 21,4 % съответно, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболизиращ статус са имали по-висока честота на сърдечно-



съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишена честота на инциденти е наблюдавана само при слаби метаболитатори в сравнение с екстензивните метаболитатори. В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на инцидентите въз основа на статуса на метаболитатора. Нито един от тези анализи не е бил с адекватен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболитатори.

Специални популации

Фармакокинетиката на активния метаболит не е проучена при тези специални популации.

Бъбречно увреждане

След повтарящи се дози клопидогрел 75 mg дневно при индивиди с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибирането на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е по-ниска (25%) от тази, наблюдавана при здрави индивиди, които са приемали 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, клиничната поносимост е добра при всички пациенти.

Чернодробно увреждане

След повторени дози от 75 mg клопидогрел дневно за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ индуцираната тромбоцитна агрегация е подобна на тази наблюдавана при здрави индивиди, които са приемали 75 mg клопидогрел дневно. Средното удължено време на кървене е подобно при двете групи.

Раса

Преобладаването на CYP2C19 алели, които водят до средно слаб и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават при различните раси (виж Фармакогенетика). Налични са ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени. Те настъпват при дози надвишаващи 25 пъти терапевтичната доза при хора от 75 mg дневно и са резултат на ефект върху чернодробните метаболитиращи ензими. Такъв ефект не се установява при хора на терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози клопидогрел при същите животни се установяват стомашни оплаквания: стомашна непоносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) при плъхове и маймуни. Липсва карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на 25-кратно по-висока доза от терапевтичната при хора).

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

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове предизвиква слабо забавяне на отделянето на мляко. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк или косвен ефект не може се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина:

Манитол

Безводна лактоза

Микрокристална целулоза

Колоиден безводен силициев диоксид

Бутилхидроксианизол

Частично желатинизирано нишесте 1500 (от царевично нишесте)

Хипромелоза

Аскорбинова киселина

Хидрогенирано рициново масло

Филмово покритие

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза

Макрогол 8000

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100, 126, 154 или 184 филмирани таблетки, опаковани в Al/Al блистери или в Al/PVC/PVDC или в Al/PVC-PE-PVDC блистери, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG,

Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vilbel, Германия

Тел: ++49-6101-6030

Факс: ++49 6101 603259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100179



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

16.03.2010/30.11.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2016

