

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel GSK 75 mg film-coated tablets
Клопидогрел GSK 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 97,86 mg клопидогрел бисулфат (*clopidogrel bisulfate*), което съответства на 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*).

Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 78,14 mg лактоза, безводна и 0,29 mg лецитин (съдържа соево масло) (E322).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розови, 9 mm, кръгли, двойно-изпъкнали, филмирани таблетки с гравирани надпис "Г" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за превенция на атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с миокарден инфаркт (от няколко до по-малко от 35 дни), исхемичен инсулт (от 7 дни до по-малко от 6 месеца) или установено периферно артериално заболяване.
- Пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец), включително пациенти с поставяне на стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

За допълнителна информация, моля вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и пациенти в напреднала възраст
Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg с или без храна.

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без повишаване на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец), лечението с клопидогрел трябва да се започне с единична натоварваща доза от 300 mg и после да се продължи със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК са свързани с по-висок риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не е по-висока от 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160379
Разрешение №	16839 / 21.02.2012
Одобрение №	/



установена. Данните от клинични изпитвания подкрепят приложение до 12 месеца, като максимална полза е наблюдавана след 3 месеца (вж. точка 5.1).

- Остър миокарден инфаркт с повишаване на ST сегмента: клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg, като началната натоварваща доза е 300 mg, в комбинация с АСК, с или без тромболитици. При пациентите на възраст над 75 години, лечението с клопидогрел трябва да се започне без начална натоварваща доза. Комбинирана терапия трябва да се започне възможно най-рано след поява на симптомите и да се продължи за най-малко 4 седмици. Ползата от комбиниране на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).
- При пропускане на доза:
 - при по-малко от 12 часа след обичайното време за прием: пациентите трябва да приемат дозата веднага и след това да приемат следващата доза в обичайното определено време.
 - при повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в обичайното определено време и да не я удвояват.
- Фармакогенетика
Статус на слаб CYP 2C19 метаболитатор е свързан с намален отговор към клопидогрел. Оптималната схема на дозиране при слаби метаболитатори все още не е определена (вж. точка 5.2).
- Педиатрични пациенти
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не са установени.
- Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен (вж. точка 4.4).
- Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено тежко чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соево масло, фъстъчено масло или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или вътречерепен кръвоизлив.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риска от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, в случай на поява на клинични симптоми, суспектни за кървене по време на лечението веднага трябва да се направи пълна кръвна картина и/или други подходящи изследвания (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромбоцитни средства клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, изложени на риск от повишено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, г्लукопротеин Пб/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Cox-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургична интервенция. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като това може да увеличи интензивността на кървенето (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се прекъсне 7 дни преди хирургичната интервенция. Преди насрочване



на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт пациентите трябва да информират лекарите и стоматолозите, че приемат клопидогрел. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат лезии с тенденция към кървене (по-специално стомашно-чревни и вътречни).

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

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайна експозиция. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена от неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е потенциално фатално състояние, налагащо бързо лечение, включително плазмафереза.

Поради липса на данни, клопидогрел не може да се препоръча в първите 7 дни след остър исхемичен инсулт.

Фармакогенетика: при пациенти с генетично намалена CYP2C19 функция, от клопидогрел в препоръчителните дози се образува по-малко количество от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък ефект върху функцията на тромбоцитите. Съществуват тестове, които определят CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел частично се метаболизира до активния си метаболит от CYP2C19, се очаква приложението на лекарства, които инхибират действието на този ензим, да доведе до намалени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие не е ясна. Като предпазна мярка, едновременната употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2).

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно клопидогрел трябва да се прилага с повишено внимание при такива болни (вж. точка 4.2).

Опитът при пациенти с умерено тежко чернодробно заболяване с риск от хеморагична диатеза е ограничен. Поради тази причина клопидогрел трябва да се прилага с повишено внимание при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Лецитин

Това лекарство не трябва да се прилага, ако пациентът е свръхчувствителен към фъстъци или соя.

Контейнерът с таблетките съдържа десикант, който не трябва да се поглъща.

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 това може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки че приложението на клопидогрел 75 mg дневно не променя нито фармакокинетичните показатели на S-варфарин нито международното нормализирано съотношение (INR, International Normalised Ratio) при пациенти на дългосрочно лечение с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независимите им ефекти върху хемостазата.



Гликопротеин П₂/П₁ инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно гликопротеин П₂/П₁ инхибитори (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите, но клопидогрел засилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Въпреки това, едновременното приложение на 500 mg АСК два пъти дневно за един ден не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което води до увеличаване на риска от кървене. Следователно, едновременното им приложение трябва да е с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това, клопидогрел и АСК са прилагани заедно за период с продължителност до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично изпитване при здрави лица клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху инхибирането на тромбоцитната агрегация, предизвикана от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични агенти и хепарини е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. точка 4.8.).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично изпитване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Обаче поради липса на изпитвания за взаимодействие с други НСПВС, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно едновременното приложение на НСПВС, включително Cox-2 инхибитори, и клопидогрел трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение:

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично до активния си метаболит от CYP2C19, приложението на лекарствени продукти, които инхибират действието на този ензим, би могло да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и до намаляване на клиничната ефикасност. Едновременната употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които инхибират CYP2C19, включват омепразол, езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа:

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен заедно с клопидогрел или 12 часа преди или след него, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и с 40% (поддържаща доза). Понижаването е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) намаляване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да взаимодейства с клопидогрел по сходен начин.

От наблюдателни и клинични проучвания са съобщавани противоречиви данни за клиничното значение на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие по отношение на масивни сърдечно-съдови инциденти. Като предпазна мярка едновременното приложение на клопидогрел с омепразол или езомепразол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).



С пантопризол и лансопризол е наблюдавано по-слабо намаление на метболитната експозиция.

Плазмената концентрация на активния метаболит намалява с 20% (натоварваща доза) и 14% (поддържаща доза) при едновременно лечение с пантопризол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижаване на средните стойности на степента на инхибиране на тромбоцитната агрегация съответно с 15% и 11%. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага едновременно с пантопризол.

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност, като H₂ блокери или антиацидите, повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Проведени са значителен брой клинични изпитвания за установяване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с ателолол, нифедипин, или с ателолол и нифедипин заедно. Освен това фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременното приложение с фенобарбитал, или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин и теофилин не се променя при едновременно 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, могат безопасно да се прилагат едновременно с клопидогрел.

Освен описаната по-горе информация за взаимодействие със специфични лекарствени продукти, не са провеждани изпитвания за взаимодействието на клопидогрел с някои често прилагани лекарствени продукти при пациенти с атеротромботично заболяване. Въпреки това пациентите, участвали в клинични изпитвания с клопидогрел, са получавали множество съпътстващи лекарства, включително диуретици, бета блокери, ACE инхибитори, калциеви антагонисти, средства за намаляване на холестерола, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични лекарства и антагонисти на GPIIb/IIIa, без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

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

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

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечение с клопидогрел.

Фертилитет

В проучвания при животни е установено, че клопидогрел не променя 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

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 44 000 пациенти, които са участвали в клинични изпитвания, включително над 12 000 пациенти, които са лекувани за 1 година или по-дълго. Като цяло, клопидогрел в доза 75 mg/дневно е бил понесен добре, в сравнение с АСК 325 mg дневно в изпитването CAPRIE, независимо от възрастта, пола или расата. По-долу са обсъдени клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в изпитванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A. В допълнение към опита от клинични изпитвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-честата реакция, както в клиничните изпитвания, така и при постмаркетинговото проследяване, при които кървене е докладвано най-вече през първия месец от лечението.

В CAPRIE, при пациентите, лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е била 9,3 %. Честотата на тежките случаи е била сходна за клопидогрел и АСК.

Не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел+АСК в рамките на 7 дни след хирургична операция за коронарен байпас при пациенти, които са спрели лечението повече от пет дни преди операцията. При пациенти, които са останали на лечение в рамките на пет дни преди операцията за байпас, честотата на случаите е била 9,6 % за клопидогрел+АСК и 6,3 % за плацебо+АСК.

В CLARITY е наблюдавано общо повишаване на случаите на кървене в групата на клопидогрел+АСК спрямо групата на плацебо+АСК. Честотата на случаите на масивно кървене е била сходна между групите. Това е наблюдавано при всички подгрупи от пациенти, определени по изходни характеристики и типа на фибролитична или хепаринова терапия.

В COMMIT общата честота на нецеребрално масивно кървене или на церебрално кървене е била ниска и сходна в двете групи.

В ACTIVE-A степента на масивно кървене е била по-висока в групата на клопидогрел+АСК (6.7% спрямо 4.3%). Масивното кървене е било главно от екстракраниален произход и в двете групи (5.3% в групата на клопидогрел+АСК; 3.5% в групата на плацебо+АСК), главно от гастроинтестиналния тракт (3.5% спрямо 1.8%). По-голям брой на случаи на масивно вътречерепно кървене е наблюдаван в групата на лечение с клопидогрел + АСК в сравнение с групата на плацебо + АСК (съответно 1.4% спрямо 0.8%). Не е наблюдавана статистически значима разлика в степента на фатално кървене (1.1% в групата на клопидогрел + АСК и 0.7% в групата на плацебо +АСК) и на хеморагичен инсулт (съответно 0.8% и 0.6%) между групите.

По-долу са представени нежелани лекарствени реакции, настъпили по време на клиничните изпитвания или съобщени спонтанно. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция:

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 ($< 1/10\ 000$).

При всеки системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.



Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Вътречерепно кървене (при някои случаи е съобщаван фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Промени на вкуса
Нарушения на очите		Кръвоизливи в очите (конюнктивни, очни, ретинални)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозно кървене, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Гастроинтестинално кървене, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, констипация, флатуленции	Ретроперитонеално кървене	Гастроинтестинално и ретроперитонеално кървене с фатален изход, панкреатит, колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит



Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кръвонасядане	Обрив, пруритус, кожно кървене (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишаване на креатинина в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на убождане			Повишена температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой на неутрофилите, понижен брой на тромбоцитите		

4.9 Предоизиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите 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 тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC/04.



Клопидогрел е лекарство прекурсор, като един от метаболитите му е инхибитор на агрегацията на тромбоцитите. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите, за да се образува активният 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 времето за възстановяване на нормалната функция на тромбоцитите е в съответствие с времето за образуване на нови тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, различни от АДФ, също се инхибира чрез блокиране на амплификацията на тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува от CYP450 ензими, някои от които са полиморфни или се инхибират от други лекарства, не при всички пациенти се постига адекватна тромбоцитна агрегация.

Многократни дози от 75 mg дневно водят до значително инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между ден 3 и ден 7. При стационарно състояние средното ниво на инхибиране, наблюдавано при доза от 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат до изходните стойности, обикновено до 5 дни след прекъсване на лечението.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са оценени в 4 двойно-слепи изпитвания, включващи над 80 000 пациенти: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел с АСК, и изпитванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел с плацебо, двете лекарства в комбинация с АСК и друга стандартна терапия.

Скорошен миокарден инфаркт (МИ), скорошен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

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

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана крайна точка, включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са наблюдавани 939 инцидента, а в групата с АСК - 1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; p = 0,045), което показва, че за всеки 1 000 пациенти лекувани за две години, 10 допълнителни пациенти са били предпазени от поява на нови исхемични инциденти [CI:0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) изглежда, че най-благоприятен е ефектът (достига се статистическа значимост при p = 0,003) при пациентите с ПАБ (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). При пациентите, включени единствено поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистически значима разлика спрямо АСК (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 до 11,7). В допълнение, чрез подгрупов анализ по отношение на възрастта е установено, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациенти ≤ 75 години.



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

Остър коронарен синдром

Изпитването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без повишаване на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец), които са постъпили в рамките на 24 часа от поява на най-скорошния епизод на гръдна болка или симптоми, съответстващи на исхемия. Изискването при пациентите е било да имат или промени в ЕКГ, индикиращи за новопоявила се исхемия, или повишени сърдечни ензими, или повишаване на стойностите на тропонин I или T в стойности поне два пъти по-високи от горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани да получават клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/дневно, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), като и двете лекарства са давани в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до една година. В CURE, 823 (6,6 %) пациенти са получавали едновременно лечение с GPIIb/IIIa рецепторен антагонист. Хепарини са прилагани при повече от 90 % от пациентите и относителната честота на кървене между групата на клопидогрел и групата на плацебо не е била повлияна значително от съпътстващата хепаринова терапия.

Броят на пациентите, при които е наблюдавана първичната крайна точка [сърдечносъдова (СС) смърт, миокарден инфаркт (МИ) или инсулт] е бил 582 (9,3 %) в групата на лечение с клопидогрел и 719 (11,4 %) в групата на плацебо, 20 % намаление на относителния риск (95 % CI: 10 %-28 %; $p = 0,00009$) за групата на лечение с клопидогрел (17 % намаление на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при пациенти с перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при пациенти с коронарен артериален байпас (CABG). Нови сърдечносъдови инциденти (първична крайна точка) са били предотвратени с намаление на относителния риск 22 % (CI: 8,6; 33,4), 32 % (CI: 12,8; 46,4), 4 % (CI: -26,9; 26,7), 6 % (CI: -33,5; 34,3) и 14 % (CI: -31,6; 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на изпитването. По този начин, след три месеца на лечение, благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК не се е повишил повече, докато в същото време рискът от кървене се е запазил (вж. точка 4.4).

Приложението на клопидогрел в CURE е свързано с понижаване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Броят на пациентите с поява на съпътстваща първична крайна точка (СС смърт, МИ, инсулт или рефрактерна исхемия) е бил 1 035 (16,5 %) в групата на лечение с клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в групата на плацебо, 14 % намаление на относителния риск (95 % CI: 6 %-21 %, $p = 0,0005$) за групата на лечение с клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи най-вече на статистически значимото понижаване на честотата на МИ [287 (4,6 %) в групата на лечение с клопидогрел и 363 (5,8 %) в групата на плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализация при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МИ без Q зъбец, ниска до висока степен на риска, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и т.н.), са съответствали на резултатите в първоначалния анализ. По-специално, при post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от общата популация в CURE), при които е поставен стент (Stent-CURE), данните са показали, че клопидогрел в сравнение с плацебо демонстрира значимо RRR от 26,2 % в полза на кропидогрел за едната първична крайна точка (СС смърт, МИ, инсулт), както и значимо RRR от 23,9 % за втората първична крайна точка (СС смърт, МИ, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа не е предизвикал никакъв особен проблем. Така, резултатите от тази подгрупа съответстват на общите резултати от изпитването.



Ползите, наблюдавани с клопидогрел, са били независими от други спешни или продължителни сърдечносъдови лечения (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, лекарства за намаляване на липидите, бета блокери и АСЕ-инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е наблюдавана независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

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

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациенти, постъпили в рамките на 12 часа от появата на МИ с повишаване на ST и планирани за тромболитична терапия. Пациентите са приемали клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/дневно, n = 1 752) или плацебо (n = 1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като начална натоварваща доза, последвано от 75 до 162 mg/дневно), фибринолитично средство и, хепарин при показания. Пациентите са проследявани за 30 дни. Първичната крайна точка е била поява на комбинация от запушена артерия, свързана с инфаркта на ангиограмата преди изписването или смърт, или повторен миокарден инфаркт преди коронарна ангиография. За пациенти, при които не е направена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до 8-мия ден или до изписването от болницата. Популацията на пациентите е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти на възраст \geq 65 години. Общо 99,7 % от пациентите са приемали фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, не-фибрин специфични: 31,1 %), 89,5 % - хепарин, 78,7 % - бета блокери, 54,7 % - АСЕ инхибитори и 63 % - статини.

Петнадесет процента (15,0 %) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в групата на плацебо са достигнали първичната 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 намаляване на случаите със запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е наблюдавана при всички предварително определени подгрупи, включително възраст и пол на пациентите, местоположение на инфаркта и вида на използвания фибринолитик или хепарин.

Изпитването COMMIT с 2x2 факториален дизайн е включвало 45 852 пациенти, постъпили в рамките на 24 часа от поява на симптомите на подозиран миокарден инфаркт с подкрепящи диагностата отклонения в ЕКГ (т.е. повишаване на ST, понижаване на ST или ляв бедрен блок). Пациентите са приемали клопидогрел (75 mg/дневно, n = 22 961) или плацебо (n = 22 891), в комбинация с АСК (162 mg/дневно) за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякакви причини и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8 % жени, 58,4 % пациенти \geq 60 години (26 % \geq 70 години) и 54,5 % пациенти, които са получили фибринолитици.

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с клопидогрел в една или повече подгрупи на педиатричната популация за профилактика на тромбоемболични инциденти (вж. точка 4.2 за информацията относно приложението при деца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно или многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните пикови плазмени нива на непроменен клопидогрел



(приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпват приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията, според уринната екскреция на метаболитите на клопидогрел е най-малко 50 %.

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.

Метаболизъм

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: единият се осъществява от естерази и води до хидролиза до неактивното му производно карбоксилова киселина (85 % от циркулиращите метаболити), а другият се осъществява от множество P450 цитохроми. Клопидогрел първо се метаболизира до междинен метаболит 2-оксо-клопидогрел. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолово производно на клопидогрел. *In vitro*, този метаболитен път се медира от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация.

Елиминиране

След перорален прием на маркиран с ^{14}C клопидогрел при хора, приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % чрез фекалиите за 120-часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg, времето на полуживот на клопидогрел е приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 участва в образуването на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез анализ за *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът отговаря на напълно функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите отговарят на нарушен метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за 85 % от намалената функция при хора от европейската раса и 99 % при азиатците. Други алели, свързани с намален метаболизъм, включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но те се срещат по-рядко в общата популация. Пациентите с нарушен метаболитен статус трябва да притежават два алела със загуба на функция от посочените по-горе. Публикуваните честоти за генотип с CYP2C19 намален метаболизъм са приблизително 2% за европейската раса, 4% за чернокожи и 14% за китайската популация. Съществуват изследвания за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано изпитване при 40 здрави доброволци, 10 от които са в четирите групи на CYP2C19 метаболизиране (ултрабързо, екстензивно, средно и слабо), оценява фармакокинетичните и анти-тромбоцитни отговори с 300 mg, последвани от 75 mg дневно и с 600 mg, последвани от 150 mg дневно, като всеки курс е провеждан за общо 5 дни (стабилно състояние). Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на активния метаболит и средното ниво на инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) между пациентите с ултрабърз, екстензивен и среден метаболизъм. При пациентите със слаб метаболизъм експозицията на активния метаболит е намаляла с 63-71% в сравнение с пациентите с екстензивен метаболизъм. След приложение в дозов режим 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори намаляват при слаб метаболизъм до средно ниво на ИТА (5 μM ADP) от 24% (24 часа) и 37% (ден 5) в сравнение с ИТА 39% (24 часа) и 58% (ден 5) при екстензивен метаболизъм и 37% (24 часа) и 60% (ден 5) при среден метаболизъм. При приложение на дозов режим 600 mg/150 mg при слаб



метаболизъм експозицията на активния метаболит е по-висока в сравнение с дозов режим 300 mg/75 mg. В допълнение, ИПА е 32% (24 часа) и 61% (ден 5), което е повече от стойностите при пациенти със слаб метаболизъм на дозов режим 300 mg/75 mg и сходно със стойностите при останалите групи на CYP2C19 метаболизъм на дозов режим 300 mg/75 mg. Не е установен подходящ режим на дозиране при тази група пациенти от резултатите от клинични изпитвания.

В съответствие с посочените по-горе резултати, в мета-анализ, включващ 6 изпитвания с 335 пациента на лечение с клопидогрел в стабилно състояние, е установено, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28% при среден метаболизъм и със 72% при слаб метаболизъм, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в ИТА от съответно 5.9% и 21.4%, в сравнение с пациенти с екстензивен метаболизъм.

Връзката между CYP2C19 генотипа и резултата от лечението с клопидогрел не е оценена в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Все пак, има няколко ретроспективни анализа за оценка на тези ефекти при пациенти на лечение с клопидогрел, при които има генотипни резултати: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), както и в няколко публикувани кохортни изпитвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните изпитвания (Collet, Sibbing, Giusti) в комбинираната група на пациенти със среден и слаб метаболизъм е наблюдавана по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стент, в сравнение с лицата с екстензивен метаболизъм.

В CHARISMA и едно от кохортните изпитвания (Simon), повишена честота на инцидентите е наблюдавана само при лицата със слаб метаболизъм в сравнение с лицата с екстензивен метаболизъм.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортни проучвания (Trenk) не е наблюдавано повишаване на честотата на такива инциденти въз основа на метаболизиращия статус.

Никои от тези анализи не е достатъчно голям, за да се установят разлики в резултатите в групата на пациентите със слаб метаболизъм.

Специални групи пациенти

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна при тези специални групи пациенти.

Бъбречно увреждане

След многократно приложение на клопидогрел в дози от 75 mg дневно при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е било по-ниско (25 %) от наблюдаваното при здрави лица; въпреки това, удължаването на времето на кървене е било сходно с това при здрави доброволци, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение, клиничната поносимост е била добра при всички пациенти.

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на клопидогрел в дози от 75 mg дневно за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е било сходно с това, наблюдавано при здрави доброволци. Средното удължаване на времето на кървене е било сходно за двете групи.

Раса

Разпространението на алелите на CYP2C19, които водят до среден или слаб CYP2C19 метаболизъм, е различно в зависимост от расата/етническата принадлежност (вж. фармакогенетика). Има ограничени литературни данни при азиатски популации за оценка на клиничното значение на генотипизирането на този CYP върху клиничните резултати.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени. Тези промени са наблюдавани при дози най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи клиничната доза от 75 mg/дневно и са се развили в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел. При много високи дози клопидогрел при плъхове и маймуни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти експозицията при хора, приемащи клиничната доза от 75 mg/дневно).

Множество *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма генотоксичен 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, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото. Следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза, безводна
Микрокристална целулоза
Кросповидон тип А
Глицеролов дибехенат
Талк

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол
Талк
Макрогол 3350
Лецитин (соево масло) (E322)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PE/PVDC-алуминий блистерни опаковки: 1 година
Алуминий/алуминий блистерни опаковки и контейнери за таблетки: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

PVC/PE/PVDC-алуминий блистерни опаковки: да се съхранява под 25°C.



Алуминий/алуиний блистерни опаковки и контейнери за таблетки: да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки от PVC/PE/PVDC-алуиний или алуиний/алуиний. Контейнери за таблетки (HDPE), затворени с щракаща капачка (LDPE) с пръстен за защита от отваряне на опаковката и с десикант (силициев гел).

Опаковки:

Блистери: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 и 90 таблетки.
Контейнери за таблетки: 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
бул. Цариградско шосе № 115 Г
София 1784
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20100379

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

Дата на първо разрешаване: 16 юни 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

