

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

011-5756 09.09.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел-ратиофарм 75 mg филмирани таблетки
Clopidogrel-ratiopharm 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*) (като безилат).
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 3,80 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла, мраморирана, кръгла и двойно изпъкнала.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за предпазване от атеротромботични инциденти при:

- 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.
- Пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен 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.

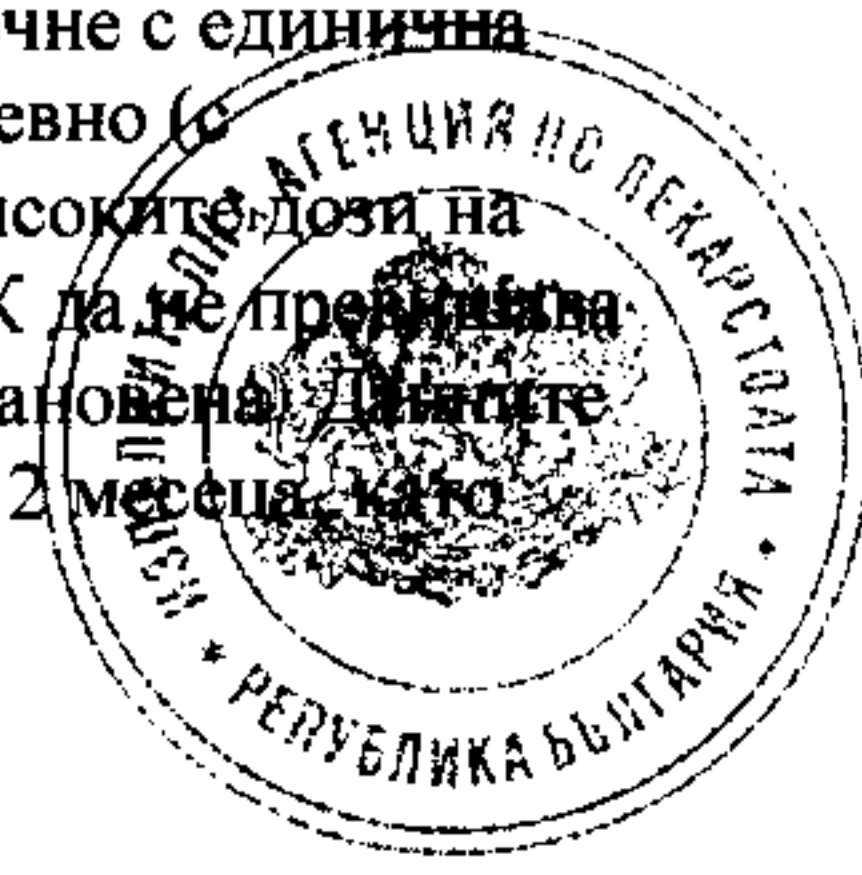
За допълнителна информация, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в старческа възраст
Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg със или без храна.

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 ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като



максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).

- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинираното лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено не по-малко от четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).
- Педиатрични пациенти
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши не все още не са установени.
- Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)
- Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, своевременно трябва да се вземат предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. 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 средства, включително Cox-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци на кървене, включително и скрито кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургични интервенции. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, 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).



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

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

Фармакогенетика: Въз основа на литературните данни, пациентите с най-общо намалена функция на CYP2C19 имат по-ниска системна експозиция към активния метаболит на клопидогрела и отслабен антитромботичен отговор, и като цяло, показват по-висока честота на кардиоваскуларни инциденти след миокарден инфаркт, отколкото пациентите с нормална функция на CYP2C19 (вж. точка 5.2).

Тъй като клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично от CYP2C19, може да се очаква, че употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим ще доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрела и до намаляване на клиничната му ефикасност. Едновременната употреба с лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точка 4.5 относно списъка на CYP2C19 инхибиторите, вж. също точка 5.2). Въпреки че данните относно CYP2C19 инхибицията варират в рамките на класа на инхибиторите на протонната помпа (Proton Pump Inhibitors), проучвания върху клиничните резултати предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно, всички представители на този клас. Следователно едновременната употреба с инхибиторите на протонната помпа трябва да се избягва, освен в случаите на абсолютна необходимост.

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

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

Този продукт съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно разстройство и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти: едновременното прилагане на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4).

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния, когато приемат едновременно гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. 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, в рамките на 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 изисква повишено внимание (вж. точка 4.4). При все това, клопидогрел и АСК са



били прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави лица клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е повлияло потискането 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 при едновременното прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин 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 едновременното приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. т. 4.8).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава скритата стомашно-чревна кръвозагуба. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали съществува повишен риск от стомашно-чревна кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително СОХ-2 инхибиторите, и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение

Тъй като клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично от CYP2C19, може да се очаква, че употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим ще доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрела и до намаляване на клиничната му ефикасност. Едновременната употреба с лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствата, които инхибират CYP2C19 включват омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа

Въпреки че данните относно CYP2C19 инхибицията варират в рамките на класа на инхибиторите на протонната помпа (Proton Pump Inhibitors), проучвания върху клиничните резултати предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно, всички представители на този клас. Следователно едновременната употреба с инхибиторите на протонната помпа трябва да се избягва, освен в случаите на абсолютна необходимост.

За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Нещо повече, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, симетидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променена от едновременното прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микрозоми показват, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрела, инхибира активността на Цитохром P4502C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром P4502C9. Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид могат да се прилагат безопасно



съвместно с клопидогрел.

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

4.6 Бременност и кърмене

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

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

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

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

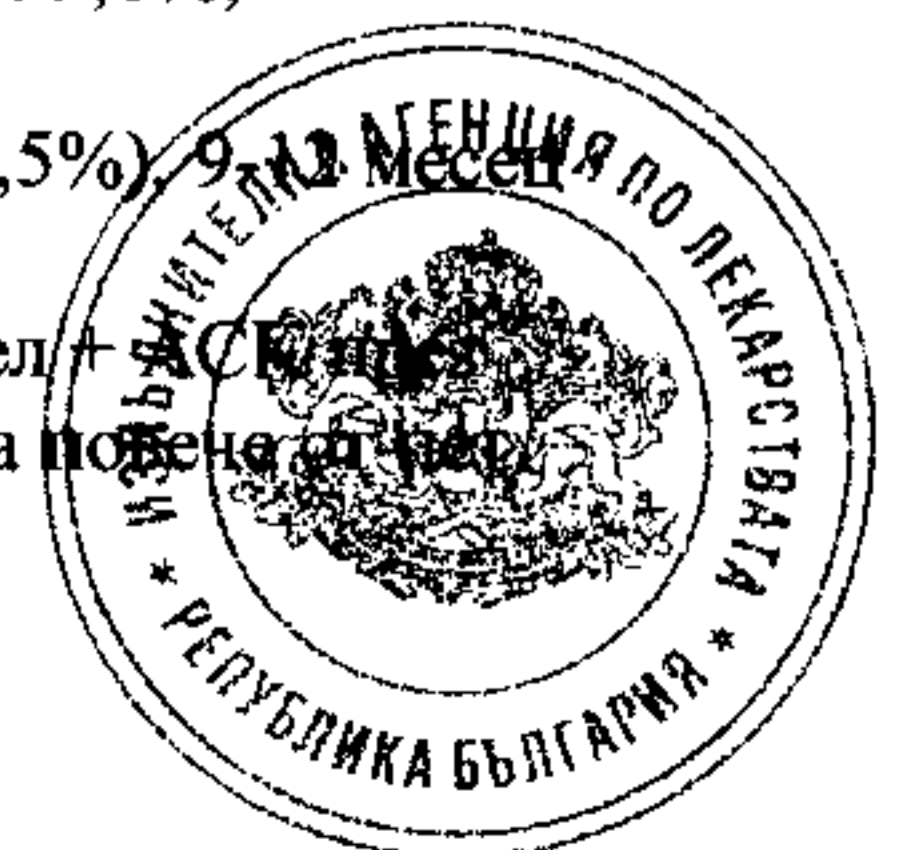
Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 9 000 пациенти, лекувани в рамките на 1 или повече години. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са обсъдени по-долу. Като цяло, в проучването CAPRIE, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно, независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция, както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е най-често докладвана през първия месец на лечението.

В проучването CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е 1,4% за клопидогрел и 1,6% за АСК.

В проучването CURE, честотата на случаите на масивно кървене за клопидогрел + АСК е дозо-зависима от АСК (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), така както е и честотата на случаите на масивно кървене за плацебо + АСК (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). Рискът от кървене (животозастрашаващо, масивно, слабо, други видове) намалява по време на изпитването: през 0-1 месец (клопидогрел: 9,6%; плацебо: 6,6%), 1-3 месец (клопидогрел: 4,5%; плацебо: 2,3%), 3-6 месец (клопидогрел: 3,8%; плацебо: 1,6%), 6-9 месец (клопидогрел: 3,2%; плацебо: 1,5%), 9-12 месец (клопидогрел: 1,9%; плацебо 1,0%).

Не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене при клопидогрел + АСК първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията по време на



дни преди операцията (4,4% клопидогрел + АСК спрямо 5,3% плацебо + АСК). При пациенти, останали на лечението в продължение на 5 дни преди коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел + АСК, и 6,3% за плацебо + АСК.

В проучването CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата на клопидогрел + АСК (17,4%) спрямо групата на плацебо + АСК (12,9%). Честотата на масивно кървене при групите е сходна в (1,3% спрямо 1,1%, съответно за групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК). Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристиките на изходното ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В проучването COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи (0,6% спрямо 0,5%, съответно за групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК).

Нежеланите лекарствени реакции, настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-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		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		



Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Елистаксис			Кръвоизливи в дихателния тракт (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), енгиоедем, 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, повишен креатинин в кръвта



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи кървенето усложнения. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходимо незабавно коригиране на удълженото време на кървене, ефектите на клопидогрел могат да бъдат обратно повлияни от трансфузията на тромбоцитна маса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин, АТС код: B01AC-04.

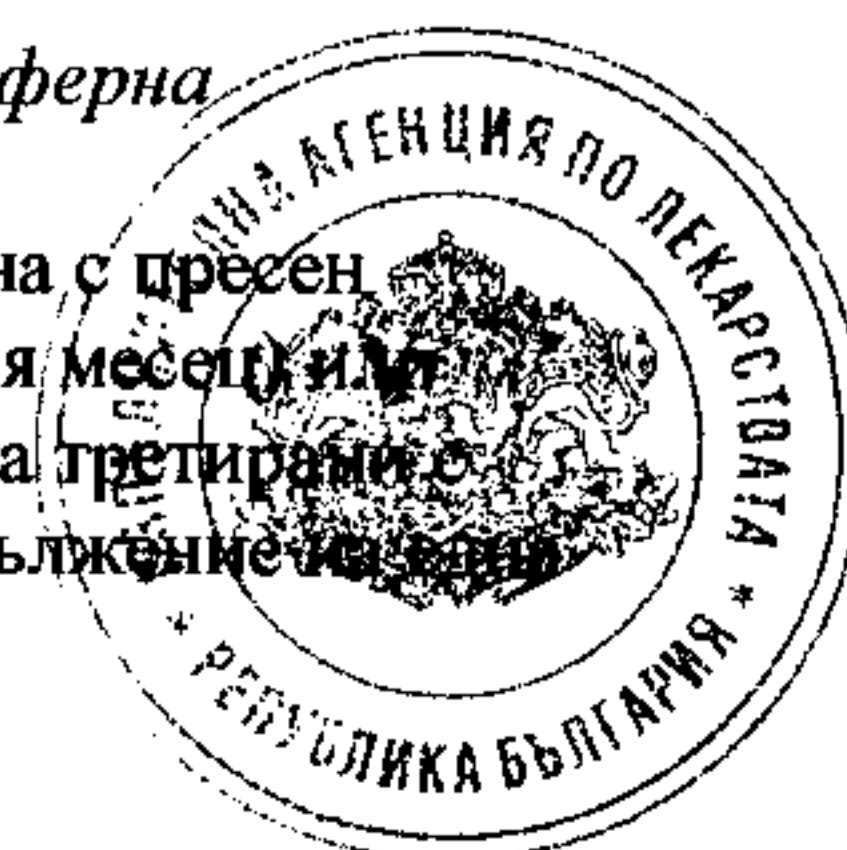
Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му рецептори и последващата АДФ-медирана активация на GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. За да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел. Той инхибира също тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Клопидогрел действа чрез необратимо променяне на тромбоцитните АДФ рецептори. Като следствие, тромбоцитите, подложени на влиянието на клопидогрел остават до края на живота си променени и възстановяването на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити.

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

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 4 двойно слепи проучвания, обхващащи над 80 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравняващо клопидогрел с АСК, и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел с плацебо, както и двата лекарствени продукта, приемани в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

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

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза, манифестирана с пресен миокарден инфаркт (< 35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7-ия ден и 6-ия месец) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на третиране с клопидогрел 75 mg дневно или с АСК 325 mg дневно и са проследявани в продължение на



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 (общата крайна точка на миокардния инфаркт, исхемичния инсулт и съдовата смърт), в сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 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 съответства, за всеки 1 000 пациента лекувани в продължение на 2 години, на още 10 [CI: 0 до 20] пациенти, предпазени от нов исхемичен инцидент. Анализът на общата смъртност, като вторична крайна точка, не показва значима разлика между клопидогрел (5,8%) и АСК (6%).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефектът при пациентите с ПАБ (достигащ статистическа значимост при $p = 0,003$) (особено при 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 наскоро 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, наблюдаван при пациенти ≤ 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 случайни.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец) и с представен, в рамките на 24 часа, последен епизод на гръдна болка или симптоми, съответстващи на исхемия. Пациентите са отговаряли на изискването да имат или ЕКГ промени, съответстващи на новопоявила се исхемия, или повишени нива на сърдечните ензими, или на тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на третиран с клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) или с плацебо (N = 6 303), и двата продукта, приемани в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и с други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6%) пациенти са получили и съпътстващо лечение с GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарини са прилагани при над 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо подгрупите не е била значимо повлияна от съпътстващата терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния, отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV смърт), миокарден инфаркт (МИ) или инсулт] са 582 (9,3%) в групата на третираните с клопидогрел и 719 (11,4%) в групата на третираните с плацебо, което представлява редукция на относителния риск с 20% (95% CI: 10-28%; $p = 0,00009$) за групата на клопидогрел (17% редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29% – при извършена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент, и 10% – при направен коронарен артериален байпас (CABG)). Предотвратени са били нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) с редукции на относителния риск от 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 месечните интервали на проучването. Така, след третия месец на лечение, благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК спира да нараства, докато рискът от хеморагия персистира (вж. точка 4.4).



Употребата на клопидогрел в проучването CURE е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3 %, 57,5%) и GIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Боят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за ко-първична крайна точка (CV смърт, МИ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8%) в плацебо групата, с редуция на относителния риск от 14% (95% CI: 6 %-21%, p = 0,0005) за групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на статистически значимата редуция в честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6%) в групата на клопидогрел и 363 (5,8%) в групата на плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализация поради нестабилна ангина пекторис.

Резултатите, получени в популациите с различни характеристики (напр. нестабилна ангина пекторис или МИ без Q-зъбец, ниски до високи нива на риска, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17% от цялата популация на проучването CURE) с извършено поставяне на стент (Stent-CURE), данните показват, че в сравнение с плацебо, клопидогрел демонстрира в своя полза значимо RRR от 26,2% относно ко-първичната крайна точка (CV смърт, МИ, мозъчен инсулт), а така също и значимо RRR от 23,9% относно вторичната ко-първична крайна точка (CV смърт, МИ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не е предизвикал някакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрела е независим от друга спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (напр. с хепарин/LMWH, GIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е установена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остър МИ с елевация на ST-сегмента, ефикасността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно слепи проучвания – CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с представено, в рамките на 12 часа, начало на МИ с ST-елевация и запланирано 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 появата на съчетанието от свързана с инфаркта запушена артерия на ангиограмата при изписване или смърт, или смърт или повторен МИ преди коронарна ангиография. При пациентите, непровели 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 ≥ 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 групата на плацебо са достигнали до първична крайна точка, което представлява 6,7% абсолютна редуция и 36 % относителна редуция в полза на клопидогрел (95% CI: 24; 47%; p < 0,001), свързвана главно с намаляването на броя на свързаните с инфаркта, запушени артерии. Тази полза е била налице във всички подгрупи на пациентите, предварително определени по възраст и по локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично или хепариново лечение.

Проучването COMMIT с 2x2 факториален дизайн обхваща 45 852 пациенти с представено, в



рамките на 24 часа, начални симптоми на суспектен МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок). Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден) в продължение на 28 дни или до изписването им от болницата. Ко-първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел значително намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ($p = 0,029$) и относителния риск от комбинирането на повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява абсолютна редуция съответно от 0,5% и 0,9%. Тази полза е налице независимо от възрастта, пола, наличието или отсъствието на фибринолитици и е наблюдавана още в първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. При все това, след 2-ия час, плазмените концентрации на първичната субстанция са много ниски и под границата за количествено определяне (0,00025 mg/l). Въз основа на уринната екскреция на метаболитите на клопидогрела може да се заключи, че абсорбцията е не по-малка от 50%.

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб и основният метаболит, който е неактивен, представлява дериват на карбоксилната киселина, която съставлява около 85% от циркулиращото в плазмата съединение. Максималната плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 mg/l след многократно прилагане на перорални дози от 75 mg) се установява около 1 час след приема.

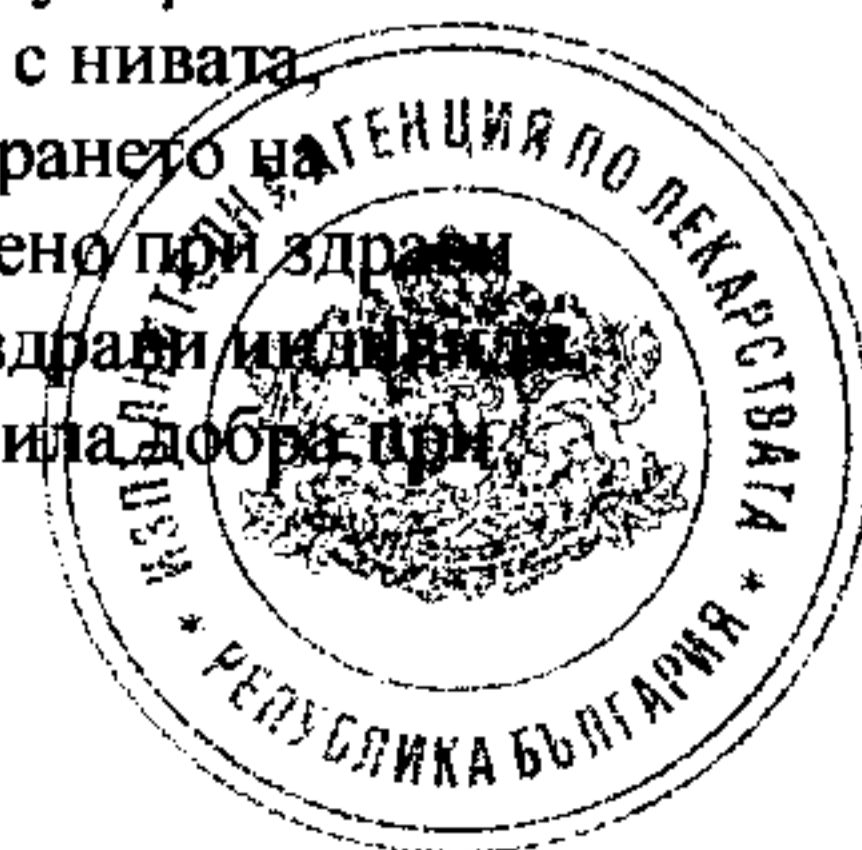
Клопидогрел е изходно вещество. Активният метаболит, тиолов дериват, се получава чрез оксидация на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Оксидативното стъпало се регулира предимно от изоензимите 2B6 и 3A4 на Цитохром P450 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така инхибира тяхната агрегация. Метаболитът не се открива в плазмата.

Кинетиката на главния циркулиращ метаболит е линейна (плазмената концентрация нараства пропорционално на дозата) при дози на клопидогрел между 50 и 150 mg.

Клопидогрел и главният циркулиращ 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.

След перорален прием на маркиран с C¹⁴ клопидогрел при хора, приблизително 50% се екскретират в урината и около 46% през фекалиите в рамките на 120-часовия интервал, последващ приема. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно или многократно прилагане.

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно, плазмените нива на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) в сравнение с тези при пациенти с умерена степен на бъбречно заболяване (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), както и с нивата, измерени при други проучвания със здрави индивиди. Независимо, че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) от това, установено при здрави лица, удължаването на времето на кървене е сходно с това, наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, клиничната поносимост е била добра при



всички пациенти.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел са оценени в проучвания за еднократно и многократно прилагане при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневното лечение с клопидогрел 75 mg/ден е било безопасно и с добра поносимост. При пациентите с цироза C_{max} , както за еднократно приложената доза, така и за стационарното състояние, е била няколко пъти по-висока, отколкото при здрави индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит, както и ефектът на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кървене, са сравними между двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени. Те възникват при дози, сравними с експозицията при хора, надвишаваща най-малко 25 пъти клиничната доза от 75 mg/ден, и се явяват следствие от въздействието върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози е съобщавана и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) спрямо клопидогрела при плъхове и бабуни.

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

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел не упражнява генотоксично действие.

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 в развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с радиомаркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейните метаболити се екскретират в млякото. Следователно, прекият (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не могат да се изключат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Макрогол 6000

Микрокристална целулоза

Кросповидон тип А

Рициново масло, хидрогенирано

Обвивка:

Етилцелулоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 50 x 1 (дозова единица), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 500 (болнична опаковка) филмирани таблетки, пакетирани в ОРА-Al-PVC/алуминий блистери в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

