

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопигамма 75 mg филмирани таблетки
Clopidamma 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*clopidogrel*).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 5.0 mg хидрогенирано рициново масло, 177.36 mg лактоза и 1.2 mg бутилхидроксианизол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Клопигамма 75 mg филмирани таблетки са червеникави, кръгли филмирани таблетки.

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 с или без храна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100138
Разрешение №	П - 7095, 05.03.2010
Одобрение №	



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 повисоките 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. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за 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).

- Фармакогенетика
Ниският CYP2C19 метаболитен статус се свързва с понижен отговор към клопидогрел. Оптималният дозов режим за пациенти с нисък метаболитен статус трябва да бъде определен (вж. точка 5.2).
- Педиатрични пациенти
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не са установени.
- Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (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

- Свърхчувствителност към активното вещество или към 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, 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 (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, докато е 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 наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. 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 стоматолозите, 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 вътречерни).

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 литературни данни, пациенти с генетично редуцирана функция на CYP2C19 са с по-слабо системно експониране към активния метаболит на клопидогрел и имат по-нисък антитромботичен отговор и в повечето случаи показват по-висока честота на кардиоваскуларни нарушения последвани от миокарден инфаркт в сравнение с пациенти с нормална функция на CYP2C19 (вж. точка 5.2).

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19, употребата на лекарства инхибиращи активността на този ензим може да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел и редукция на клиничната ефикасност. Едновременната употреба на лекарства потискащи CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точка 4.5 за списъка от инхибиторите на CYP2C19, вж. също и точка 5.2).

Въпреки че доказаната инхибиция на CYP2C19 варира в класа на инхибиторите на протонната помпа, в клинични изпитвания се споменава за взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички представители от този клас. По тази причина едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, освен ако това не е абсолютно необходимо.

Няма доказателства други лекарствени средства редуциращи стомашната киселинност, като например H₂ блокери или антиацидни средства, да оказват влияние върху антитромботичната активност на клопидогрел.

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел 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 лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или с галактозно-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Глюкопротеин 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 глюकोпротеин 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 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 (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху подтискането на тромбоцитната агрегация предизвикано 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 едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин 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. т. 4.8.).

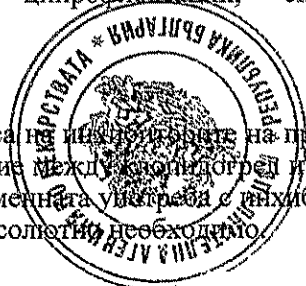
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има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

Друго съпътстващо лечение: Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19, употребата на лекарства инхибиращи активността на този ензим може да доведе до понижаване нивата на активния метаболит на клопидогрел и редукия на клиничната ефикасност. Едновременната употреба на лекарства потискащи CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Лекарства потискащи CYP2C19 са омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вариконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлорексаин, симетидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа:

Въпреки че доказаната инхибиция на CYP2C19 варира в класа на инхибиторите на протонната помпа, в клинични изпитвания се споменава за взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички представители от този клас. По тази причина едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, освен ако това не е абсолютно необходимо.



Няма доказателства други лекарствени средства редуциращи стомашната киселинност, като например H₂ блокери или антиацидни средства, да оказват влияние върху антитромботичната активност на клопидогрел.

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. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, симетидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микросоми показваха, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрела би могла да 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 безопасно могат да се прилагат успоредно 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, холестеролпонижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GP 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 бременност.

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, наблюдавани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел



75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE 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 съобщавана най-често през първия месец на лечението.

В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9.3 %. Честотата на тежките случаи е 1.4 % при клопидогрел и 1.6 % при АСК.

В CURE, честотата на случаите на масивно кървене за клопидогрел + АСК е доза-зависима от АСК (< 100 mg: 2.6 %; 100-200 mg: 3.5 %; >200 mg: 4.9 %), както 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: 0-1 месец (клопидогрел: 9.6 %; плацебо: 6.6 %), 1-3 месеца (клопидогрел: 4.5 %; плацебо: 2.3 %), 3-6 месеца (клопидогрел: 3.8 %; плацебо: 1.6 %), 6-9 месеца (клопидогрел: 3.2 %; плацебо: 1.5 %), 9-12 месеца (клопидогрел: 1.9 %; плацебо 1.0 %). Не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел + АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията (4.4 % клопидогрел+АСК спрямо 5.3 % плацебо+АСК). При пациенти, останали на терапия в продължение на 5 дни преди коронарния байпас, честотата на случаите е била 9.6 % за клопидогрел+АСК, и 6.3 % за плацебо+АСК.

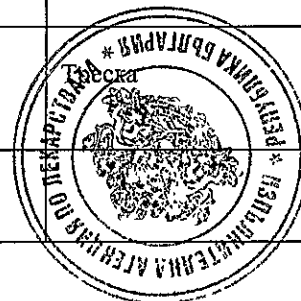
В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел + АСК (17.4 %) спрямо групата на плацебо+АСК (12.9 %). Честотата на масивно кървене при групите е сходна (1.3 % спрямо 1.1%, съответно при групите на клопидогрел+АСК и плацебо+АСК). Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи (0.6 % спрямо 0.5%, съответно в групите на клопидогрел + АСК и плацебо+АСК).

Нежелани 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 (>1/100 до < 1/10); нечести (>1/1 000 до < 1/100); редки (>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, агранулоцитоза, анемия
Нарушения на имунната система				Системни нечести алергични реакции
Психични нарушения				Асоциация, объркваност

Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са вкусовите възприятия няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кървоизлив 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	Епистаксис			Кървоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, 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	Синини	Обрив, сърбеж, кожни кървоизливи (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				Кървоизливи 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	Кървоизлив на мястото на инжектиране			
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 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 тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин, АТС код: B01AC04.

Клопидогрел е продукт, един от метаболитите на който инхибира тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира чрез CYP450 ензими, за да се продуцира активния метаболит потискащ 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. В резултат на необратимото свързване, тромбоцитите остават до края на своя живот (приблизително 7 – 10 дни) непроменени и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация индуцирана от агонисти различни от АДФ също се инхибира при блокиране на тромбоцитната активация чрез освобождаване на АДФ.

Тъй като активния метаболит се образува посредством CYP450 ензими, някои от които са полиморфни или обект на инхибиране от други лекарства, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна инхибиция.

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.

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 4 двойно-слепи изпитвания, включили над 80 000 пациента: изпитването CAPRIE , сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта 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 манифестираща се 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. 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 две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5.8 %) и АСК (6 %).

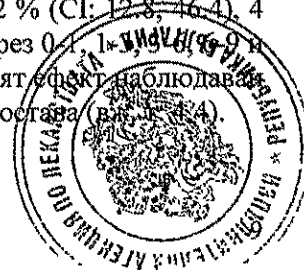
В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p = 0.003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23.7 %; CI: 8.9 до 36.2) и по-слаб (без значима разлика 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 ефективността 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 клопидогрела и 719 (11.4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0.00009$) в групата на клопидогрела (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 цел) са предотвратени, с редукция на относителния риск с 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, 3, 6, 9 и 12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел+АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава



Употребата на клопидогрел в CURE проучването 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 %).

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, редуция 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 [287 (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 МИ 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, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23.9 % за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, 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 клопидогрела е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GIIb/IIIa-антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на МИ 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 МИ 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 > 65 години. Общо 99.7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68.7 %, нефибрин 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 17.7% 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: 2.4 %-11.0 %, $p < 0.001$), 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 2 x 2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ 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 > 60 години (26% > 70 години) и 54.5% пациента, 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 налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Клопидогрел се абсорбира бързо след прилагане на единична и многократни дози от 75 mg на ден. Най-високи нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след единична орална доза от 75 mg) се наблюдават 45 минути след прилагането. Абсорбцията е поне 50%, базирана на уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо ин витро с плазмените протеини (98 %, съответно 94 %). Свързването ин витро е ненаситено в широк концентрационен диапазон.

Метаболизъм

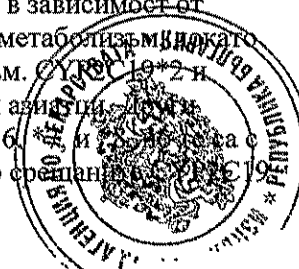
Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. Ин витро и ин vivo клопидогрел се метаболизира по два главни метаболитни пътища: единият медиран от естерази и водещ до хидролиза до неактивен дериват на мравчена киселина (85 % от циркулиращите метаболити), а другия медиран от цитохром P450 ензимни системи. Клопидогрел е първия метаболизиран до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел е до активния метаболит - тиоловия дериват на клопидогрел. Ин витро този метаболитен път е медиран от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който беше изолиран ин витро, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, инхибирайки тромбоцитната агрегация.

Елиминиране

След орално приложение на белязан с ¹⁴C клопидогрел при мъже, приблизително 50 % от него беше екскретиран в урината и приблизително 46 % във фецеса в рамките на 120 часов интервал след прилагането. След единична орална доза от 75 mg, клопидогрел има приблизително 6 часа време на полуживот. Времето на полуелиминиране на главния циркулиращ (неактивен) метаболит беше 8 часа след прилагане на единична и многократна дози.

Фармакогенетика

Няколко полиморфни CYP450 ензими активират клопидогрел. CYP2C19 е включен в образуването на активния метаболит и на 2-оксо-клопидогрел междинния метаболит. Фармакокинетиката и антитромботичните ефекти на активния метаболит на клопидогрел измерени экс vivo чрез тестове за тромбоцитно агрегиране, се различават в зависимост от CYP2C19 генотип. CYP2C19*1 алел съответства на пълен функционален метаболитен път, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на редуциран метаболитен път. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 са причина за 85 % редуцирана функция при бели и 99 % при азиатци. Други CYP2C19 алели, които се свързват с редуцирания метаболитен път са CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *17, *18, *19, *20, *21, *22, *23, *24, *25, *26, *27, *28, *29, *30, *31, *32, *33, *34, *35, *36, *37, *38, *39, *40, *41, *42, *43, *44, *45, *46, *47, *48, *49, *50, *51, *52, *53, *54, *55, *56, *57, *58, *59, *60, *61, *62, *63, *64, *65, *66, *67, *68, *69, *70, *71, *72, *73, *74, *75, *76, *77, *78, *79, *80, *81, *82, *83, *84, *85, *86, *87, *88, *89, *90, *91, *92, *93, *94, *95, *96, *97, *98, *99, *100. Публикуваната честота на често срещаните фенотипове и генотипове са поместени в таблицата по-долу.



CYP2C19 Фенотипна и Генотипна честота

	Честота (%)		
	Бели (n=1356)	Чернокожи (n=966)	Китайци (n=573)
Екстензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Среден метаболизъм: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Лош метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Към момента влиянието на CYP2C19 генотип върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е оценена при 227 пациенти от 7 докладвани клинични изпитвания. Редуцираният CYP2C19 метаболизъм при средно и лошо метаболизиращите пациенти води до понижаване стойностите на C_{max} и AUC на активния метаболит с 30-50% след 300 mg или 600 mg нарастващи дози и 75 mg поддържаща доза. Пониженото експониране на активния метаболит опосредства по-слаба тромбоцитна инхибиция или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Към момента пониженият антитромботичен отговор към клопидогрел е описан за средно и лошо метаболизиращи пациенти в 21 докладвани проучвания, включващи 4520 пациенти. Относителната разлика в антитромботичния отговор между различните генотипни групи варира за различните изпитвания в зависимост от метода за оценка на отговора, но е характерно по-висок от 30%.

Връзката между CYP2C19 генотип и резултата от лечението с клопидогрел беше оценено в 2 post hoc анализи на клинични изпитвания (подизпитвания CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1477]) и 5 групови изпитвания (общо n=6489). В CLARITY и в едно от груповите изпитвания (n=765; Trenk), честотата на сърдечносъдови нарушения не показва значителни разлики в зависимост от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и 3 от груповите изпитвания (n= 3516; Collet, Sibbing, Giusti), пациентите с нарушен метаболитен статус (комбинация от среден и лош) показаха по-висока честота на сърдечносъдови нарушения (смърт, миокарден инфаркт и удар) или стентни тромбози в сравнение с екстензивно метаболизиращите пациенти. В петото групово изпитване (n=2208; Simon), повишена честота на тези нарушения беше наблюдавана само при лошо метаболизиращите пациенти.

Фармакогенетичните тестове могат да определят генотиповете свързани с вариабилността на CYP2C19 активност.

Възможно е съществуването на генетични варианти на други CYP450 ензими с ефекти върху способността за формиране на активния метаболит на клопидогрел.

Специални популации

Няма данни за фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел в тези специални популации.

Бъбречни нарушения

След многократно прилагане на дози от 75 mg клопидогрел на ден при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибицията на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация беше по-ниска (25%) в сравнение с таблетките за пациенти с здрави пациенти, обаче, пролонгираното време на кървене беше подобно на това при здрави пациенти приемащи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение клиничната толерантност беше добра при всички пациенти.

Чернодробни нарушения

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибицията на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация беше



сходна на наблюдаваната при здрави пациенти. Пролонгираното време на кървене беше също сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на CYP2C19 алели води до среден и лош CYP2C19 метаболизъм в зависимост от расата/етноса (вж. Фармакогенетика). Информацията в литературата, налична за оценка на клиничното заключение за генотипирането на този CYP върху клиничния резултат е ограничена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни 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 по-висока доза от терапевтичната при хора).

Множеството *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 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

Ядро на таблетката:

Манитол
Лактоза безводна
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден безводен
Бутилхидроксианизол
Прежелатинирано царевично нишесте 1500 (от царевично брашно)
Хипромелоза
Аскорбинова киселина
Хидрогенирано рициново масло

Филмиращо покритие:

Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E 171)
Червен железен оксид (E 172)



6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 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

Картонени кутии съдържащи 14, 28, 84 или 100 филмирани таблетки в Al/Al или в Al/PVC-PE-PVDC блистери.

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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2009

