

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТУКСЕДОН 75 mg филмирани таблетки  
TUXEDON 75 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100186
Разрешение №	П - 3069, 16.03.201
Сборник №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество: всяка филмирана таблетка съдържа 2.80 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова, кръгла, двойноизпъкнала, с надпис "75" от едната страна и диаметър приблизително 8.3 mm.

### 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.

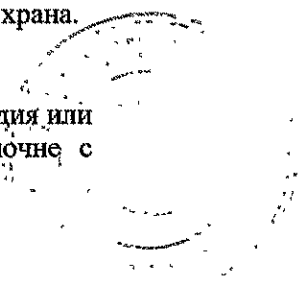
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в старческа възраст

Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg с или без храна.

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 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. 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

Слабата метаболизираща способност на CYP2C19 се свързва с намаления отговор на клопидогрел. Оптималният дозиращ режим за слаби метаболитори предстои да се определи (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 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

- Свърхчувствителност 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, 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 поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, г्लкопротеин П<sub>2</sub>/Т<sub>3</sub> инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително СОХ-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 операцията. 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 (по-специално стомашно-чревни и вътречерни).

Пациентите трябва да бъдат информирани, 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 (локация 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 треска. 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 намалена CYP2C19 функция имат по-слабо системно излагане на активния метаболит на клопидогрел и намален антитромбоцитен отговор и най-общо показват по-висока честота на сърдечносъдови събития след инфаркт на миокарда, отколкото пациенти с нормална CYP2C19 функция (вж. точка 5.2).

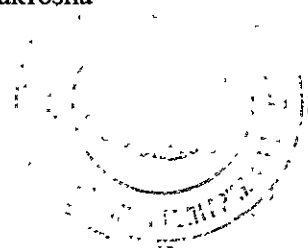
Поради това, че клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично от CYP2C19, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим се очаква да доведе до намалени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и намаление на клиничната ефикасност. Съвместна употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 не следва да се поощрява (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Въпреки че доказателствата за CYP2C19 инхибиране в рамките на класа инхибитори на протонната помпа варират, клиничните проучвания предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички членове на този клас. Ето защо съвместна употреба на инхибитори на протонната помпа следва да се избягва, освен ако не е абсолютно наложително. Няма доказателства, че други лекарства, които намаляват стомашната киселина като H2 блокерите или антиацидите влияят на антитромбоцитното действие на клопидогрел.

Терапевтичният опит с клопидогрел 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).

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



#### **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 Пв/Ша 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 глюкопротеин Пв/Ша 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 потискането 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 не-фибрин 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.).

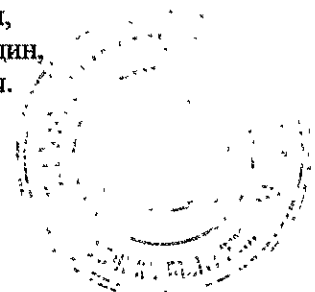
**Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):** в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали 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 (вж. точка 4.4).

#### **Друго съгътстващо лечение:**

Поради това, че клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично от CYP2C19, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим се очаква да доведе до намалени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и намаление на клиничната ефикасност. Съвместна употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 не следва да се поощрява (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

#### **Инхибитори на протонната помпа:**



Въпреки че доказателствата за CYP2C19 инхибиране в рамките на класа инхибитори на протонната помпа варират, клиничните проучвания предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички членове на този клас. Ето защо съвместна употреба на инхибитори на протонната помпа следва да се избягва, освен ако не е абсолютно наложително. Няма доказателства, че други лекарства, които намаляват стомашната киселина като H2 блокерите или антиацидите влияят на антитромбоцитното действие 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 микрозоми показваха, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрела би могла да инхибира активността на Цитохром P<sub>450</sub>2C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром P<sub>450</sub>2C9. 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, холестерол понижавачи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и ГР Пв/Ша антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

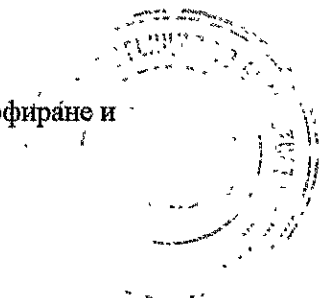
Поради липса на клинични данни относно експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е, като предпазна мярка да не се използва клопидогрел по време на бременност.

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 отделя в кърмата. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се отделя 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 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 75mg/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.

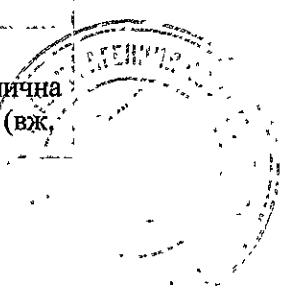
В CURE, честотата на случаите на масивно кървене за клопидогрел + АСК е доза-зависима от АСК (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) както честотата на случаите на масивно кървене за плацебо+АСК (<100 mg:2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg:4,0%). Рискът от кървене (животозастрашаващо, масивно, 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 в (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.

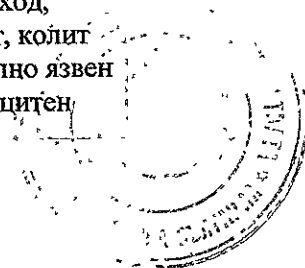
В COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи (0,6% спрямо 0,5%, съответно в групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК).

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 ( $\geq 1/100$  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 съответствие със системно-органния клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж.

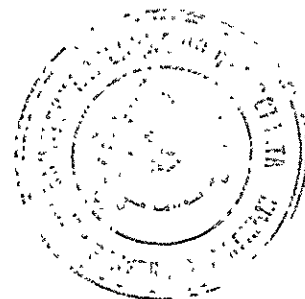


<i>система</i>			лно тежка неутропе ния	точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия,
<i>Нарушения на имунната система</i>				Серумна болест, анафилактоидни реакции
<i>Психични нарушения</i>				Халюцинации, обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
<i>Очни нарушения</i>		Очни кръвоизливи (конюнктивата, окоото, ретината)		
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			Вертиго	
<i>Съдови нарушения</i>	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
<i>Респираторни, гърдни, медиастинални нарушения</i>	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит
<i>Стомашно- чревни нарушения</i>	Стомашно- чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретропер итонеале н кръвоизл ив	Стомашно-чревен и ретроперитонеален кръвоизлив с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен



<i>Хепато-билиарни нарушения</i>			колит), стоматит.  Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)	Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), енгноедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
<i>Нарушения на мускулно-скелетната съединителна тъкан и костни нарушения</i>			Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Хематурия	Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Кървене на мястото на инжектиране		Треска
<i>Изследвания</i>		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой на тромбоцитите	

#### 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 тромбоцитна агрегация, с изкл. на хепарин, АТС код: B01AC04.

Клопидогрел е пролекарство, един от метаболитите на което е инхибитор на тромбоцитна агрегация. Клоподрогел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите, за да произведе активния метаболит, който е инхибитор на тромбоцитна агрегация. Активният метаболит на клопидогрел инхибира избирателно свързването на аденозин дифосфат (ADP) към тромбоцитния P2Y<sub>12</sub> рецептор и последващата ADP-медирана активация на гликопротеиновия комплекс GPIIb/IIIa, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване изложените тромбоцити остават засегнати до края на жизнения им цикъл (приблизително 7-10 дни), а възстановяването на нормалната тромбоцитна функция настъпва със скорост, съвместима с тази на оборота на тромбоцитите. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти, различни от ADP, също се инхибира чрез блокиране на амплификацията на тромбоцитното активиране от освободения ADP.

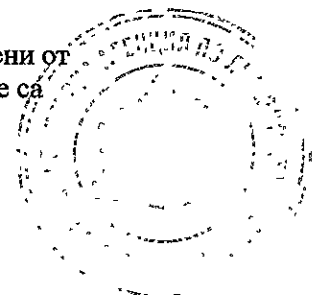
Поради това, че активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или обект на инхибиране от други лекарства, при не всички пациенти ще се получи адекватно тромбоцитно инхибиране.

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стабилно състояние между 3-тия и 7-мия ден. При стабилно 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 приучвания, включили над 80 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел и плацебо като и двете са давани 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 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 крайна точка (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%).

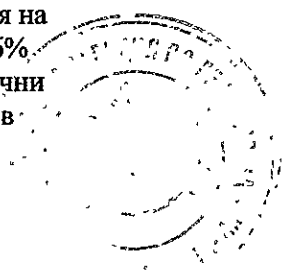
В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при  $p = 0,003$ ), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика 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 спрямо възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите под и на 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 горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно,  $N = 6 259$ ) или плацебо ( $N = 6 303$ ), и двете са давани в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно,  $N = 6 259$ ) или плацебо ( $N = 6 303$ ), и двете са давани 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 ГРП/Ша 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 коронарен байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) 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, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в



групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но рискът от кръвоизлив остава (вж. 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 ГРПб/Ша инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Боят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефракторна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел и 1 187 (18,8%) в групата на плацебо, редукция на относителния риск с 14% (95% CI: 6%-21%,  $p = 0,0005$ ) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [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 MI без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. Последващо, 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, ГРПб/Ша антагонисти, липидоредуциращи 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 MI с елевация на ST-сегмента, ефективността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно слепи проучвания CLARITY и COMMIT.

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на MI 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 поява на ангиограмата на запушена артерия, свързана с инфаркта, при изписване или смърт или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, на които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до 8-мия ден или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти  $\geq 65$  години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнайсет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в групата на плацебо са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36% относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24,

47%;  $p < 0.001$ ), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн СОММТ 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. Копървичните 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  $\geq 60$  години (26%  $\geq 70$  години) и 54,5% пациенти, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7% ( $p = 0,029$ ), и относителния риск за комбинацията от повторен 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

След единична и повторени перорални дози от 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните пикови плазмени нива от непроменен клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след единична перорална доза от 75 mg) настъпва около 45 минути след приемане на дозата. Абсорбцията е най-малко 50%, на базата на екскреция в урината на клопидогрелни метаболити.

### Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо с човешките плазмени протеини *in vitro* (съответно 98% и 94%). Свързването *in vitro* е ненаситено в широк концентрационен интервал.

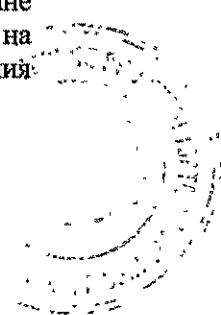
### Метаболизъм

Клопидогрел се метаболизира най-вече в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира съгласно две основни метаболитни пътеки: едната е с посредничеството на естерази, води до хидролиза и до получаване на неактивното производно на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), а другата е с посредничеството на многобройни цитохром Р450. Клопидогрел се метаболизира първо до междинен метаболит 2-оксо-клопидогрел. Последващ метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуването на активния метаболит, тиолово производно на клопидогрел. *In vitro* тази метаболитна пътека протича с посредничеството на CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, изолиран *in vitro*, бързо и необратимо се свързва с тромбоцитните рецептори, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация.

### Елиминиране

След перорална доза от  $^{14}\text{C}$ -маркиран клопидогрел при хора, около 50% се екскретират в урината, а приблизително 46% - в изпражненията в интервал от 120-часа след приемане на дозата. След единична перорална доза от 75 mg, клопидогрел има време на полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационното време на полуживот на главния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след единично и повторно приемане.

### Фармакогенетика



Клопидогрел се активира от редица полиморфни CYP450 ензими. CYP2C19 участва в образуването както на активния метаболит, така и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитният ефект на клопидогрел, измерен чрез *ex vivo* изпитвания на тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. Алелът CYP2C19\*1 съответства на изцяло функциониращ метаболизъм, докато алелите CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 съответстват на намален метаболизъм. Алелите CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 са отговорни за 85% от намалената алелна функция при белите и 99% - при азиатците. Другите алели, свързани с намален метаболизъм включват CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, и \*8, но по-рядко присъстват сред населението. Публикуваната честота за обичайните CYP2C19 фенотипове и генотипове са изброени в таблицата по-долу.

#### Честота на CYP2C19 фенотипове и генотипове

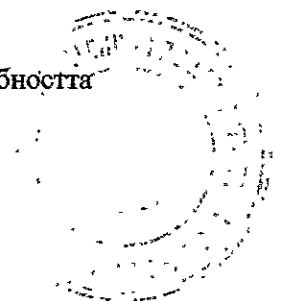
	Честота (%)		
	Бели (n=1356)	Чернокожи (n=966)	Китайци (n=573)
Интензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Междинен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Слаб метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

До момента въздействието на генотипа CYP2C19 върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е оценено при 227 човека в 7 отчетени проучвания. Пониженият CYP2C19 метаболизъм при междинни и слаби метаболизатори намалява  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит с 30-50% след 300- или 600-mg натоварващи дози и 75-mg поддържащи дози. По-малкото излагане на активния метаболит води до по-слабо тромбоцитно инхибиране или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивация. До момента намален антитромбоцитен отговор на клопидогрел е описан за междинни и слаби метаболизатори в 21 отчетени проучвания, включващи 4 520 човека. Относителната разлика в антитромбоцитния отговор между генотипните групи варира при различните проучвания в зависимост от метода, използван за оценка на отговора, но обичайно е по-висока от 30%.

Връзката между генотипа CYP2C19 и резултата от лечението с клопидогрел е оценена в 2 *post hoc* клинични анализи (под-проучвания на CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) и 5 проучвания на кохорти (общо n=6,489). При CLARITY и едно от проучванията на кохорти (n=765; Trenk), честотата на сърдечносъдови събития не се различава значително по генотип. При TRITON-TIMI 38 и 3 от проучванията на кохорти (n= 3,516; Collet, Sibbing, Giusti), пациенти с увреден метаболитен статус (междинен и слаб комбинирано) показват по-висока честота на сърдечносъдови събития (смърт, инфаркт на миокарда и удар) или стент тромбоза, сравнено с интензивно метаболизиращите пациенти. При петото проучване на кохорта (n=2,208; Simon), повишена честота на сърдечносъдови събитие е наблюдавана само при пациенти със слаб метаболизъм.

Фармакогенетично изпитване може да идентифицира генотиповете, свързани с променливата активност на CYP2C19.

Може да има генетични варианти на други CYP450 ензими с ефект върху способността да се образува активния метаболит на клопидогрел.



## Специални популации

Не е позната фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел при тези специални популации.

### *Бъбречно увреждане*

След повторни дози от 75 mg клопидогрел на ден при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибирането на ADP-индуцирана тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) от наблюдаваното при здравите хора, обаче, удълженото време на кървене е подобно на това, наблюдавано при здравите хора, приемащи 75 mg клопидогрел на ден. Освен това, клиничната поносимост е добра при всички пациенти.

### *Чернодробно увреждане*

След повторни дози от 75 mg клопидогрел на ден в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на ADP-индуцирана тромбоцитна агрегация е подобно на това, наблюдавано при здравите хора. Средното удължаване на времето на кървене е подобно и при двете групи.

### *Раса*

Преобладаването на CYP2C19 алели, които водят до междинен или слаб CYP2C19 метаболизъм, се различава значително в зависимост от расата/етническата принадлежност (вж. Фармакогенетика). В литературата са налични ограничени данни за азиатските популации, за да се оценят клиничните усложнения от генотипизирането на този CYP върху клиничните резултати.

## 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 от 75 mg дневно при хора и се дължат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

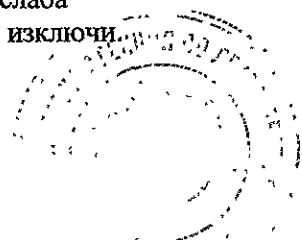
При много високи дози клопидогрел, при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане).

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

Клопидогрел е изпитван в редица проучвания *in vitro* и *in vivo* за генотоксичност без да е показал генотоксична активност.

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 радио-маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се отделят в млякото. Следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко влошено вкусово усещане) не може да се изключи.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:*

Царевично нишесте, предварително желирано  
Целулоза, микрокристална  
Кросповидон *Typ A*  
Силициев диоксид, колоиден, обезводнен  
Стеаринова киселина *Typ 50*

Обвивка:

Карнаубски восък  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Триацетин (E1518)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 30°C.

Съхранявайте лекарствения продукт в оригиналната му опаковка за да го предпазите от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери ОРА/Алуминий/PVC/Алуминий в картонени кутии, съдържащи

Размери на опаковките: 28, 84 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów,  
Полша

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

