

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
КАЛДЕРА 75 mg филмирани таблетки
KALDERA 75 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20100179
Разрешение №	9283 / 13.04.2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел.
Помощни вещества: 5 mg рициново масло, хидрогенирано, 177, 36 mg лактоза и 1,2 mg бутилхидроксианизол.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Калдера 75 mg филмирани таблетки са червеникави, кръгли филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

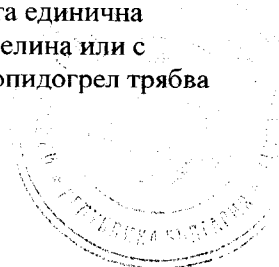
Клопидогрел е показан за предпазване от атеротромботичните инциденти при:

- 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:
 - без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти с поставен стент след операция на сърцето, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, за които е подходяща тромболитичната терапия.

За допълнителна информация виж точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и пациенти 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 АСК 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с увеличаване на риска от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клиничните проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (виж точка 5.1).
 - Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента: Клопидогрел трябва да се приема като еднократна дневна доза от 75 mg, като първоначалната единична натоварваща доза е 300 mg, в комбинация с ацетилсалицилова киселина или с други тромболитици. При пациенти над 75 години терапията с клопидогрел трябва



да започне без натоварваща доза. Комбинирана терапия трябва да се започне, колкото е възможно по-рано, след появяване на симптомите и да продължи поне четири седмици. Не е доказана ползата от комбинацията на клопидогрел с АСК за период по-дълъг от четири седмици при тези условия.

▪ **Фармакокинетика**

Състояние на по-слаб метаболизиращ ефект на CYP2C19 води до по-слаб клиничен отговор към лечението с клопидогрел. Трябва да се определи оптималния дозов режим за пациенти, които са по-слаби метаболитори.

▪ **Педиатрични пациенти**

Безопасността и ефикасността на клопидогрел не е добре проучена и установена при деца и подрастващи.

▪ **Нарушена бъбречна функция**

Няма достатъчен терапевтичен опит при пациенти с нарушена бъбречна функция (вижте точка 4.4).

▪ **Нарушена чернодробна функция**

Клиничният опит при пациенти с умерено чернодробно увреждане, които може да имат хеморагична диатеза е ограничен (виж 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.

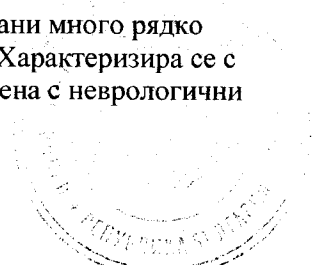
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (виж точка 4.8). Подобно на други антитромботични агенти, 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, нестероидни противовъзпалителни средства, включително Cox – 2 инхибитори, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори или тромболитици. 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 варфарин не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект не е нужен, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургията. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат увреждания, склонни към кървене (специално гастроинтестинални и вътречни).

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. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични



изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включващо плазмафереза.

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

Въз основа на литературни данни, пациенти с генетично намалена функция на CYP2C19 имат по-ниска експозиция към активния метаболит на клопидогрел и понижен антитромботичен отговор и като цяло показват по-висок риск след прекаран инфаркт на миокарда, отколкото при пациенти с нормална функция на CYP2C19 (виж точка 5.2). Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до основния си метаболит, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим води до понижени нива на активния метаболит на клопидогрел и следователно до намалена терапевтична ефикасност. Не трябва да се допуска едновременното приложение на лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 (виж точка 4.5 за списъка на CYP2C19 инхибитори, също така и точка 5.2). Въпреки, че доказателствата за CYP2C19 инхибитори се различават от целия клас на инхибиторите на протонната помпа, клиничните проучвания доказват взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички представители на този клас. Следователно, трябва да се избягва едновременното приложение с инхибитори на протонната помпа, освен ако не е изключително необходимо. Няма доказателство, че други лекарства, които намаляват стомашната киселинност, каквито са H2 блокерите или антиациди влияят върху антитромботичната активност на клопидогрел.

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

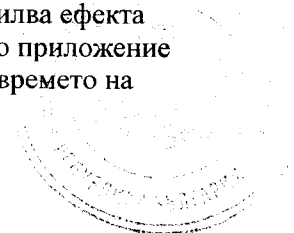
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство. Този лекарствен продукт съдържа рициново масло, хидрогенирано, което може да предизвика стомашно разстройство или диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Глюкопротеин ПЪ/Ша инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния, когато приемат едновременно глюкoпротеин II b/Ша инхибитори (виж точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на



кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (виж точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (виж точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване при здрави хора клопидогрел не наложи промяна на дозата на хепарина, нито промени ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин нямаше ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (виж точка 4.4).

Тромболитици: безопасността от едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин-специфичен или фибрин неспецифичен тромболитичен агент и хепарин беше оценена при пациенти с пресен миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене беше сходна на тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитичен агент и хепарин с АСК (виж точка 4.4.).

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

Друго съпътстващо лечение:

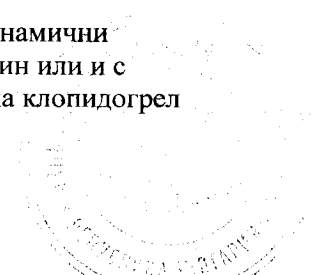
Тъй като клопидогрел се метаболизира до активния си метаболит частично чрез CYP2C19, приложението на други лекарства, които инхибират активността на този ензим води до понижени нива на активния метаболит на клопидогрел и намаляване на клиничната ефективност. Трябва да се избягва едновременното приложение на лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 (вижте тояка 4.4 и т.5.2).

Лекарствените продукти, които инхибират CYP2C19 включват омепразол и есомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепим, окскарбамазепим и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа

Въпреки, че доказателствата за CYP2C19 инхибитори се различават от целия клас на инхибиторите на протонната помпа, клиничните проучвания доказват взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички представители на този клас. Затова трябва да се избягва едновременното приложение на клопидогрел с инхибитори на протонната помпа, освен ако не е абсолютно необходимо. Няма доказателство, че други лекарства, които намаляват стомашната киселинност, каквито са H2 блокерите или антиациди влияят върху антитромботичната активност на клопидогрел.

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



не се повлиява значително от едновременното приложение на фенобарбитал, циметидин или естроген.

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

Данните от проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрел би могла да инхибира активността на цитохром P4502C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарства 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 взаимодействие при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарства при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани.

Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, получаваха голям брой съпътстващи медикаменти, включващи диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи медикаменти, коронарни вазодилататори, антидиабетични средства (включително инсулин), антиепилептични средства и GPIIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

• Бременност

Поради липса на клинични данни за експозиция на бременни, за предпочитане е да не се използва клопидогрел по време на бременност като предпазна мярка. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж точка 5.3).

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

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 Опит от клинични проучвания

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 42 000 пациента, които са участвали в клинични проучвания, от които около 9 000 са лекувани за 1 година или повече. Клинично обосноващите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са изложени по-долу. Клопидогрел 75 mg/дневно беше добре понесен в сравнение с АСК 325 mg/дневно в проучването CAPRIE, независимо от възраст, пол и раса. Освен опита от клиничните проучвания, има и спонтанно докладвани нежелани лекарствени реакции.

Кървенето е най-често докладваната реакция и при клинични проучвания, и при постмаркетингов опит.

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

При CURE честотата на тежките случаи на кървене за клопидогрел +АСК бяха дозозависими от АСК (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%) както беше честотата

на тежките случаи на кървене при плацебо+АСК (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%).

Рискът от кървене (живтозастрашаващо, масивно, слабо, други видове) намаля в хода на проучването: 0-1 месец [клопидогрел: 599/6259 (9,6%); плацебо: 413/6303 (6,6%)], 1-3 месеца [клопидогрел: 276/6123 (4,5%); плацебо: 144/6168 (2,3%)], 3-6 месец [клопидогрел: 228/6037 (3,8%); плацебо: 99/6048 (1,6%)], 6-9 месеца [клопидогрел: 162/5005 (3,2%); плацебо: 74/4972 (1,5%)], 9-12 месеца [клопидогрел: 73/3841 (1,9%); плацебо: 40/3844 (1,0%)]

Не се наблюдаваше по-голям брой на случаи на масивно кървене в през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти спрели терапията повече от пет дни преди операцията (4,4% клопидогрел+АСК спрямо 5,3% плацебо+АСК). При пациенти, останали на терапия в продължение 5 дни преди коронарния байпас, процента беше 9,6% за клопидогрел+АСК, и 6,3% за плацебо+АСК

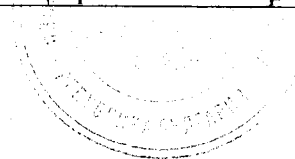
При CLARITY като цяло има нарастване на случаите на кървене при групата на клопидогрел + АСК (17,4%) спрямо групата плацебо + АСК (12,9%). Честотата на кървене е сходна между групите (1,3 % спрямо 1,1 % за клопидогрел +АСК и за плацебо +АСК група, съответно). Това е последователно при всички субгрупи от пациенти, определени чрез основни характеристики и вид на фибринолитична или хепаринова терапия.

При COMMIT, като цяло степента на нецеребрално кървене или церебрално кървене е ниска и сходна в двете групи (0,6 % спрямо 0,5% при клопидогрел + АСК и плацебо +АСК, съответно).

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

Системно-органи класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (виж точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушение на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, объркване

Нарушения на нервната система		Вътречерепно кървене (в някои случаи с фатален изход), главоболие, парестези, световъртеж		Вкусови нарушения
Нарушения на очите		Кървоизлив от очите(от конюнктивата, очите, от ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозен кървоизлив, кървоизлив от операционна рана , васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървене от респираторния тракт (хемоптиза, белодробен кървоизлив), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Кървоизлив от стомашно-чревния тракт, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и язва на дванадесетопръстника, гастрит, повръщане, гадене, запек, метеоризъм	Ретроперитонеален кървоизлив	Кървоизлив от стомашно-чревния тракт и ретроперитонеален кървоизлив с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, промени в изследванията за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Натъртвания	Обрив, сърбеж, кървоизливи по кожата (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив,



				уртикария, екзема, лихен-планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи от мускулно-скелетната система(хемартроза) артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		хематурия		Глумерулонефрит, повишено ниво на креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кръвене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

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

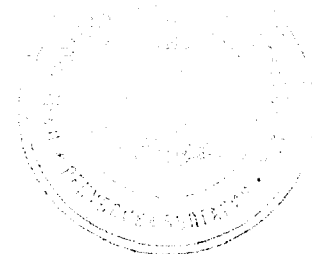
Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кръвене, трансфузия на тромбоцити може да подтисне ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Клопидогрел и един от неговите метаболити са инхибитори на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел се метаболизира чрез CYP450 ензимната система до активния си метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на Клопидогрел селективно инхибира чрез свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните P2Y₁₂ рецептори и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимо свързване, тромбоцитите, подложени на действието на клопидогрел остават до края на своя живот променени (приблизително 7-10 дни) и възстановяването на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващо поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти, различни от АДФ, също така се инхибира чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Поради това, че активният метаболит се образува от CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или подлежат на инхибиране от други лекарствени продукти, не при всички пациенти инхибирането на тромбоцитната агрегация е достатъчно.



Многократното приложение на 75 mg дневно предизвиква необходимата инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, 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 проучвания, 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 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 три 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 – 1020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95% CI: 0,2 до 16,4]; $p=0,045$), което съответства за всеки 1000 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 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 пациенти ≤ 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 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 третирани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и терапия с GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не беше значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които е настъпила първична цел [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редуция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; p = 0,00009) в групата на клопидогрела (17 % редуция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена РТСА с или без стент и 10 % при направена САВГ). Рискът от нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) беше предотвратен, с редуция 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, терепевтичният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел -НАСК не нараства повече, но се наблюдава риск от хеморагия (виж 4.4).

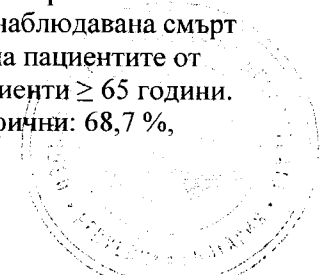
Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Броят на пациентите, при които е настъпила допълнителна първична цел (сърдечно съдова смърт, миокарден инфаркт (МИ), мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) са 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редуция на релативния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, p = 0,0005) в групата на клопидогрела, което показва че, като терапевтичен ефект на клопидогрела при миокарден инфаркт [287 (4,6 %) при клопидогрел групата 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. Терапевтичният ефект на клопидогрела е независим от други спешни и продължителни сърдечно-съдови терапевтични режими (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи медикаменти, бета-блокери и АСЕ инхибитори). Ефикасността на клопидогрела е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg дневно).

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с наличие на епизод на миокарден инфаркт с ST елевация и планирана тромболитична терапия. Пациентите получават клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от доза от 75 mg/дневно, n=1,752) или плацебо (n=1,739), и двата приемани едновременно с АСК (от 150 mg до 325 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg до 162 mg/дневно), фибринолитично средство и когато се наложи и хепарин. Пациентите са наблюдавани в продължение на 30 дни.

Първоначално се наблюдават запушени, вследствие на инфаркт артерии на направената ангиограма, или смърт или рецидивиращ миокарден инфаркт преди коронарната ангиография. При пациенти, които не са подложени на ангиография, е наблюдавана смърт или рецидивиращ миокарден инфаркт през осмия ден от изписването на пациентите от болницата. Тази популация пациенти включва 19,7 % жени и 29,2% пациенти \geq 65 години. Общо 99,7 % от пациентите, приемали фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, 

фибрин неспецифични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% АСЕ инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15%) от пациентите от групата на клопидогрела и 21,7% от плацебо групата достигат първоначална абсолютна ефективност, изразяваща се в абсолютна редукция от 6,7% и 36% в полза на клопидогрел (95% CI:24,47 %; $p < 0,001$), главно свързани с намаляване на степента на запушване на артериите, като следствие от инфаркт). Това влияние е наблюдавано при всички подгрупи, включително и възрастови подгрупи, по пол, според локализацията на инфаркта и вида на използвания фибринолик или хепарин.

Проучването COMMIT включва 45 852 пациенти с наличие на симптоми на миокарден инфаркт с промени в електрокардиограмата (ST-елевация, ST-депресия или ляв бедрен блок) през първите 24 часа. Пациентите приемат клопидогрел (75 mg дневно, $n=22\ 961$) или плацебо ($n=22\ 891$) в комбинация с АСК (162 mg/дневно) в продължение на 28 дни или след изписване от болница. Първоначални епизоди на смърт и поява на рецидив на инфаркт и удар са наблюдавани. Популацията включва 27,8 % жени, 58,4 % пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5%, пациенти които приемат фибринолитици.

Клопидогрел значително намалява относителния риск от смърт по каквато и да е причина със 7% ($p=0,029$), и относителния риск за едновременно възникване на рецидив на инфаркт, удар и смърт с 9% ($p=0,002$), показващ абсолютна редукция с 0,5% и 0,9% респективно. Ползата е еднаква независимо от възраст и пол и от това дали се приема фибринолитик или не и е установена през първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократни и повтарящи се дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните пикови плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml) настъпват около 45 минути след дозирането. Абсорбцията е едва 50 %, базираща се на уринарната екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (98 %, респективно-94 %). Комплексът не е разтворим *in vitro*

Метаболизъм

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни пътя: единият, медиран чрез естеразите и чрез хидролиза и при който се получава основният метаболит - неактивен дериват на карбоксилвата киселина и представлява 85 % от циркулиращото вещество в плазмата; и другият-медиран от цитохром Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Следващият етап от метаболизма на 2-оксо клопидогрел междинен метаболит води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се медира от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6.

Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така и тяхната агрегация. Метаболитът не се открива в плазмата.

Елиминиране

След орален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема.

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

Фармакогенетика:

Няколко полиморфни CYP450 ензими активират клопидогрел. CYP2C19 участва при образуването на активния метаболит и 2-оксо клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката на активният метаболит на клопидогрела и антитромбоцитния ефект, измерени чрез *ex vivo* опити за тромбоцитна агрегация се различават според CYP2C19 генотипа. Алелът CYP2C19*1 е отговорен за цялостния функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за редуцирания метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите възлизат на 85% от алелите за редуцираща функция при белите и 99% при азиатците. Други алели, свързани с редуциращ метаболизъм включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8, но те са с по-ниска честота при основните популации. Публикуваните честоти общо за генотипове и фенотипове са изброени в таблицата по-долу.

CYP2C19 Фенотипна и генотипна честота

	Честота (%)		
	Бели (n=1356)	Чернокожи (n=966)	Китайци (n=573)
Абсолютен 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

Досега въздействието на CYP2C19 генотипа върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е изчислена при 227 индивида, докладвани от 7 проучвания. Редуцираният CYP2C19 метаболизъм при междинните и слабите метаболитатори понижава C_{max} и AUC на активния метаболит с 30-50% след 300-или 600 mg натоварваща доза и 75 mg поддържаща доза. По-ниската експозиция на активния метаболит води до по-слабо тромбоцитно инхибиране и по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Досега влошения антитромбоцитен отговор към клопидогрела е описан за средно слаби и слаби метаболитатори докладвани при 21 проучвания, включващи 4 520 индивида. Относителната разлика при антитромбоцитния отговор между групите генотипове се различава в зависимост от използвания метод за оценка на отговора, като обикновено той е над 30%.

Връзката между CYP2C19 генотип и резултатът от лечението с клопидогрел е доказана в две пост хок анализи от клинични проучвания (субпроучвания на CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) и 5 кохортни проучвания (n= 3,516; Collet, Sibbing, Giusti), при пациенти с нарушен метаболитен статус (умерено слаб и слаб) е по-висока честотата на сърдечно-съдови събития (смърт, миокарден инфаркт и удар) или стент тромбоза, в сравнение с тези с нормален метаболитен статус. В петото кохортно проучване (n=2,208; Simon), увеличена честота на събитията се наблюдава само при слаби метаболитатори. Фармакогенетичните тестове могат да установят генотипове, свързани с вариабилността на активността на CYP2C19.

Може да има генетични варианти на други CYP450 ензими, оказващи влияние върху образуването на активния метаболит на клопидогрел.

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Раса

Преобладаването на CYP2C19 алели, които водят до средно слаб и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават при различните раси (виж Фармакогенетика). Ограничени са литературните данни при азиатските популации за оценка на клиничен извод за генотипа на CYP въз основа на настъпили клинични събития.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При много високи дози клопидогрел при същите животни се установяват стомашни оплаквания: стомашна непоносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) при плъхове и маймуни.

Липсва карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на 25-кратно по-висока доза от терапевтичната при хора).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Сърцевина

Манитол

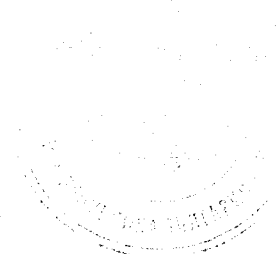
Лактоза, безводна

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Бутилхидроксианизол

Нишесте, частично желатинизирано 1500 (от царевично нишесте)



Хипромелоза
Аскорбинова киселина
Хидрогенирано рициново масло

Филмово покритие

Хидроксипропилцелулоза
Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид червен (E172)

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

14,28,30,84 и 100 филмирани таблетки, опаковани в Al/Al блистери или в Al/PVC-PE/PVDC блистери, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG, Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vilbel, Германия

Тел: ++49-6101-6030

Факс: ++49 6101 603259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2009

