# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100225
Разрешение № 9664 / 28. 05. 2010
Одобрение № ...../.....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПИКТУРЛОП 75 mg филмирани таблетки
PICTURLOP 75 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел *(clopidogrel)* (като клопидогрелов безилат).
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 2,6 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали 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.

  При пациенти с остър коронарен синдром:
  - Остър коронарен синдром без елевация на ST -сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението все още 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
  CYP2C19 слабият метаболитен статус се свързва със слабия отговор към клопидогрел. Оптималният дозов режим за слаби метаболити предстои да бъде установен (виж т. 5.2).

- Педиатрични пациенти
  Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не са установени.

- Бъбречно увреждане
  Терапевтичния опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (вж точка 4.4)

- Чернодробно увреждане
  Терапевтичния опит е ограничен при пацинети с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж точка 4.4).

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност 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 поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIa 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 зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътреочни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с

АСК), а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

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

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

Фармакогенетика: Базирано на литературните данни, пациенти с общо намалена функция на CYP2C19 имат по-ниска системна експозиция към активния метаболит на клопидогрел и намалени антитромбоцитни отговори, и като цяло проявяват по-голяма честота на сърдечно-съдови събития след миокарден инфаркт от пациенти с нормална фукция на CYP2C19 (виж т. 5.2).

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично от CYP2C19, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим, се очаква да доведат до намалени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и намаление на клиничната ефективност. Едновременната употреба на лекарства, инхибиращи CYP2C19 трябва да се избягва (виж т. 4.5 за списъка на инхибиторите на CYP2C19, виж също т. 5.2).

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

Въпреки, че доказателствата за инхибирането на CYP2C19 варира в рамките на класа инхибитори на протонната помпа, клинични проучвания предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички инхибитори от този клас. Поради това, едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, освен ако не е абсолютно наложително. Няма доказателства, че други лекарства, които намаляват стомашната киселина, като H2 блокери или антиациди, повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

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).

Picturlop съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-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 глюкопротеин *IIb/IIIa* инхибитори (вж. точка 4.4).

*Ацетилсалицилова киселина (АСК):* АСК не променя клопидогрел-медиираната 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:* безопастността 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 (виж точка 4.4).

*Друго съпътстващо лечение*:

Тъй като клопидогрел се метаболизира до неговия активен метаболит частично от CYP2C19, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим, се очаква да доведат до намалени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и намаление на клиничната ефективност. Едновременната употреба на лекарства, инхибиращи CYP2C19 трябва да се избягва (виж т. 4.4 и т. 5.2).

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

*Инхибитори на протонната помпа:*

Въпреки, че доказателствата за инхибирането на CYP2C19 варира в рамките на класа инхибитори на протонната помпа, клинични проучвания предполагат взаимодействие между клопидогрел и вероятно всички инхибитори от този клас. Поради това, едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, освен ако не е абсолютно наложително. Няма доказателства, че други лекарства, които намаляват стомашната киселина, като $H_2$ блокери или антиациди, повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

*Друго съпътстващо лечение:* 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 променена от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микрозоми показаха, че карбоксиловата киселина, метаболит на клопидогрела би могла да инхибира активността на Цитохром $P_{450}$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_{450}$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 понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GP ПЪ/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 клоридогрел 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 ПИКТУРЛОП.

## 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 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 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 (≥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, гранулоцитопения, анемия |
| Нарушения на имунната система | | | | Серумна болест, анафилактоидни реакции |
| Психични нарушения | | | | Халюцинации, обърканост |
| **Системно-органна класификация** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** | **Много редки** |
| Нарушения на нервната система | | Интракраниално кървене (съобщени са няколко случаи с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност | | Нарушения във вкусовите възприятия |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения на очите | | Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината) | | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | | Вертиго | |
| Съдови нарушения | Хематом | | | Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония |
| Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения | Епистаксис | | | Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит |
| Стомашно-чревни нарушения | Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия | Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция | | 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 стойностите на чернодробните |
| | | | | функционални тестове |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Образуване на синини | Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи(пурпура) | | Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза,синдром на *Stevens Johnson*, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус |
| **Системно-органна класификация** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** | **Много редки** |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | | Кръвоизливи в мускулно скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Хематурия | | Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта |

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

### 4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кръвенето. 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: B01AC-04.

Клопидогрел е пролекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите за да произведе активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към неговия тромбоцит $P2Y_{12}$ рецептор и последващата АДФ-медиирана активация на Глюкопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, експозираните тромбоцити са повлияни за остатъка от живота им (приблизителни 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция се наблюдава при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, индуцирана от агонисти, различни от АДФ, също е инхибирана чрез блокиране на увеличението на тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит е формиран от CYP450 ензими, някои от които са полиморфични или обект на инхибиране от други лекарства, не всички пациенти ще имат адекватно тромбоцитно инхибиране.

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

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.

Безопастността 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 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 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 GPIIb/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, 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 риска от хеморагия остава (вж. 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 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, 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 клопидрогел 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 предизвика някакъв 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, GPIIb/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 безопастността 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%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в 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: 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 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. Пацинетите 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% пацинета, 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*
След единична или повторна орална доза от 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Ниските пикови плазмени нива на непроменения клопидогрел (около 2.2-2.5 ng/ml след единична орална доза от 75 mg) се достигат около 45 минути след приема на дозата. Абсорбцията е поне 50%, като метаболитите на клопидогрел се екскретират чрез урината.

*Дистрибуция*
Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98% и 94%). Връзката е ненасищаема *in vitro* при обширен концентрационен обхват.

*Метаболизъм*
Клопидогрел почти изцяло се метаболизира от черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни пътя на метаболизъм: един посредством естерази, водещ до хидролиза в неактивното производно на карбоксиловата киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, посредством множество цитохром P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващ метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболита води до образуването на активния метаболит на клопидогрел, тиолово производно. *In vitro,* този път на метаболизъм се осъществява посредством CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори и по този начин инхибира агрегацията на тромбоцитите.

*Елиминиране*
След приемане на орална доза от $^{14}$C-белязан клопидогрел при мъже, приблизително 50% се екскретира в урината и приблизително 46% във фецеса, в 120-часов интервал след дозиране. След единична орална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след единичен и повторен прием.

*Фармакогенетика*
Няколко полиморфични CYP450 ензима активират клопидогрел. CYP2C19 участва във формирането на двата активни метаболита и 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит.

Фармакокинетиката и антитромбоцитния ефект на активния метаболит на клопидогрел, както са оценени чрез *ex vivo* анализи на тромбоцитната агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19*1 алела отговаря на напълно функциониращ метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 отговарят на намален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алели съставят 85% от редуциращите функцията алели при бялата раса и 99% при азиатците. Други алели, свързани с намаления метаболизъм включват CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8, но те са по-рядко срещани в основната популация. Публикувани честоти за общите CYP2C19 фенотипи и генотипи за изброени в таблицата по-долу.

**CYP2C19 честота на фенотип и генотип**

**Честота (%)**

| | **Бели (n=1356)** | **Черни (n=966)** | **Китайци (n=573)** |
|---|---|---|---|
| Ускорен метаболизъм: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Умерен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 или *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Слаб метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

Към момента, влиянието на CYP2C19 генотипа върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е бил оценен при 227 обекта от 7 докладвани проучвания. Редуцираният CYP2C19 метаболизъм в умерен или слаб, е намалил $C_{max}$ 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 или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Към момента, намаления антитромбоцитен отговор към клопидогрел е бил описан за умерен и слаб метаболизъм в 21 докладвани проучвания, включващи 4 520 обекта. Относителната разлика в антитромбоцитния отговор между генотипните групи варира в проучванията в зависимост от използвания метод за оценка на отговора, но обикновено е повече от 30%.

Връзката между CYP2C19 генотип и изхода от лечението с клопидогрел е оценена в 2 пост хок клинични анализа (подпроучване на CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) и 5 кохортни проучвания (общо n=6,489). В CLARITY и едно от кохортните проучвания (n=765; Trenk), сърдечно-съдовите инциденти не се различаваха значително според генотипа. В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (n= 3,516; Collet, Sibbing, Giusti), пациенти с нарушен метаболитен статус (умерен и слаб комбинирани) са имали по-голяма честота на сърдечно-съдовите инциденти (смърт, миокарден инфаркт и удар) или стент тромбоза, в сравнение с тези с ускорен метаболизъм. В петото кохортно проучване (n=2,208; Simon), увеличена честота на инциденти е наблюдавана само при тези със слаб метаболизъм.

Фармакогенетичното тестване може да идентифицира генотиповете, свързани с вариабилността на активността на CYP2C19.

Може да има генетични разновидности на други CYP450 ензими с влияние върху способността да се формира активния метаболит на клопидогрел.

Особени популации

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е неизвестен при тези особени популации.

*Бъбречни нарушения*

След повторна доза от 75 mg клопидогрел на ден при индивиди с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите е било по-ниско (25%) от наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е било подобно на това при здрави индивиди, получаващи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение, клиничната поносимост е била добра при всички пациенти.

*Чернодробни нарушения*

След повторна доза от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната агрегация на тромбоцитите е било подобно на това, наблюдавано при здрави индивиди. Слабото удължаване на времето на кървене също е било подобно в двете групи.
*Раса*
Преобладаването на CYP2C19 алели, което води до умерен или слаб CYP2C19 метаболизъм, се различава в зависимост от раса/ етническа принадлежност (виж Фармакогенетика). От литературата, ограничени данни за азиатските популации са налични за да се оцени клиничното влияние на генотипа на този CYP върху клиничния изход.
След многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. В плазмата концентрациите на първичната субстанция е много ниска и под границата за количествено определяне (0,00025 mg/l) след 2 часа. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб и основният метаболит, който не е активен е дериват на карбоксиловата киселина и представлява 85 % от циркулиращото вещество в плазмата. Максимална плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 mg/l след многократно приложение на перорални дози от 75 mg) се установява след около 1 час след приема.

Клопидогрел е изходно вещество. Активният метаболит, тиолов дериват, се получава чрез оксидация на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Оксидативното стъпало се регулира предимно от цитохром $P_{450}$ изоензими 2B6 и 3A4 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, които е изолиран *in vitro,* се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така инхибира тяхната агрегация. Метаболитът не се открива в плазмата.

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

Клопидогрел и главният циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно 98 % и 94 %). *In vitro,* свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

След перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно плазмените нива на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) в сравнение с пациентите с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), както и с нивата измерени при други проучвания със здрави индивиди. Независимо,че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото при здрави, удължаването на кървенето е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидрогел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в проучвания с еднократео и многократно приложение при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 mg дневно е било безопасно и с добра поносимост. Cmax при еднократна доза и в стационарно състояние при пациентите с цироза е била няколко пъти по-висока отколкото при здрави индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит и ефекта на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кървене са сравними между двете групи.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, 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.

Клопидрогел 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:*
Микрокристална целулоза
Манитол
Хидроксипропилцелулоза
Кросповидон (тип А)
Лимонена киселина монохидрат
Макрогол 6000
Стеаринова киселина
Талк

*Филмово покритие:*
Хипромелоза (Е464)
Лактоза монохидрат
Железен оксид, червен (Е172)
Триацетин (1518)
Титанов диоксид (Е171)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистери от бяло PVC/PE/PVDC-алуминиево фолио или PA/Al/PVC-алуминиево фолио (Alu-Alu).
Опаковки от 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medico Uno Pharma Kft.
2051 Biatorbagy, Viadukt u.12
Унгария

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

Рег.№ 20100225

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

31.03.2010

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 03/2010