

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
CLOPIDOGREL ACTAVIS
КЛОПИДОГРЕЛ АКТАВИС**

**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
CLOPIDOGREL ACTAVIS**

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка:
Clopidogrel bisulfate 97.87 mg (екв. на 75.0 mg Clopidogrel base).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Clopidogrel Actavis е предназначен за предотвратяване на тромботични инциденти при:

- Пациенти с пресен инфаркт на миокарда, пресен исхемичен мозъчен инсулт или с установено заболяване на периферните артериални съдове.
- Пациенти с остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия/нон-Q миокарден инфаркт), както тези които подлежат на медикаментозно лечение, така и тези на които се извършва перкутанна коронарна ангиопластика (със или без поставяне на стент).

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание! Приема се перорално с достатъчно количество течност, независимо от приема на храна.

Пресен инфаркт на миокарда, пресен исхемичен мозъчен инсулт или с установено заболяване на периферните артериални съдове.

Препоръчителна дневна доза на Clopidogrel Actavis е 75 mg еднократно дневно.

Остър коронарен синдром

Начална натоварваща доза 300 mg, след което поддържаща доза 75 mg еднократно дневно. Прием на ацетилсалицилова киселина (ASA) (75 mg-325 mg) трябва да започне и да се дава едновременно с Clopidogrel Actavis

Оптималната продължителност на лечението не е ясно дефинирана, но данните сочат, че максимална полза се установява след около 3 месеца приложение, като е докладван положителен ефект в рамките на 12 месеца.

Не се изисква корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст и при такива с бъбречни заболявания.

Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14435/13.10.06	
704/03.10.06	<i>Мелч</i>



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества;
- Активно патологично кървене (като напр. при стомашна язва или интракраниална хеморагия);
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Бременност и кърмене;
- Деца.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Поради риск от кървене и нежелани хематологични ефекти е необходим контрол на броя на кръвните клетки и/или провеждане на други подходящи тестове, когато се появят суспектни клинични симптоми по време на лечебния курс. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечение и/или след инвазивни сърдечни процедури или операции. Едновременното приложение на клопидогрел с варфарин не се препоръчва, тъй като може да се повиши честотата на кървене.

Клопидогрел удължава времето на кървене и поради това трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са с повишен риск от засилено кървене при травми, операции или други патологични състояния (особено гастро-интестинални и вътреочни) и при такива получаващи лечение с ASA, нестероидни противовъзпалителни средства, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или тромболитици. Ако на пациента предстои хирургична манипулация и антиагрегантния ефект не е желан, лечението с Clopidogrel Actavis трябва да бъде преустановено 5 дни преди операцията.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че може да се удължи повече от обичайното времето за спиране на кървене, когато приемат клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с ASA) и че те трябва да докладват на своя лекар за всяко необичайно кървене (място или продължителност). Пациентите трябва да уведомяват лекарите и зъболекарите за това, че приемат клопидогрел, преди всяка хирургична манипулация и преди започване на лечение с нов медикамент.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е докладвана много рядко след употреба на клопидогрел, понякога дори след краткотрайно приложение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с неврологични промени, бъбречна дисфункция или треска. ТТП е потенциално животозастрашаващо състояние, изискващо незабавно лечение, включително плазмафереза.

Clopidogrel Actavis трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, при които е възможно възникване на хеморагична диатеза, поради ограничен опит с приложението му при такива пациенти.



Опитът с приложение на клопидогрел при пациенти с тежко увредена бъбречна функция също е ограничен, поради което той трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Варфарин: не се препоръчва едновременното приложение на клопидогрел с варфарин, поради повишен риск от кървене.

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са с повишен риск от кървене поради травма, хирургични манипулации или други патологични състояния и получаващи едновременно лечение с гликопротеин IIb/IIIa инхибитори.

Ацетилсалицилова киселина (ASA): ASA не променя клопидогрел-медираната инхибиция на аденозин дифосфат-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел потенцира ефекта на ASA върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Възможно е фармакодинамичното взаимодействие между клопидогрел и ASA да доведе до повишен риск от кървене. Поради това съвместното им приложение трябва да става с повишено внимание, въпреки че има натрупан опит в такова приложение в продължение на повече от една година.

Хепарин: клопидогрел не изменя нито общата необходимост от хепарин, нито действието на хепарина върху кръвосъсирването. Едновременното приложение с хепарин няма ефект върху инхибирането на тромбоцитната агрегация индуцирана от клопидогрел.

Тромболитици: безопасността при едновременното приложение на клопидогрел, рекомбинантен плазминоген активатор (rt-PA) и хепарин е проучена в клинични изпитвания при болни с пресен инфаркт на миокарда. Честотата на клинически значимите кръвотечения е била аналогична на тази, която е наблюдавана при приложение на rt-PA и хепарин, приемани едновременно с ASA. Безопасността при едновременно приложение на клопидогрел с други тромболитици не е достатъчно проучена, поради което то трябва става с повишено внимание.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): при здрави доброволци, получаващи напроксен, едновременното приложение на клопидогрел е било асоциирано с покачване честотата на окултно кървене от гастро-интестиналния тракт. НСПВС и клопидогрел трябва да се използват заедно при повишено внимание.

Друга придружаваща терапия: не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е приеман едновременно с атенолол, нифедипин, или едновременно атенолол и нифедипин. Действието на клопидогрел се повлиява несигнификантно от приложение на фенобарбитал, циметидин или естроген.



Фармакокинетиката на дигоксин и теофилин не се променя при едновременно приложение на клопидогрел. Антиацидните продукти не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Експериментални данни сочат, че при високи концентрации клопидогрел инхибира P450 (2C9). Това потенциално може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на някои лекарствени продукти, които се метаболизират от тази ензимна система – фенитоин, толбутамид, тамоксифен, варфарин, торсемид, флувастатин и повечето НСПВС. Поради тази причина съвместното им приложение с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма адекватни и добре контролирани клинични проучвания за безопасност при приложение на клопидогрел по време на бременност. Поради това Clopidogrel Actavis не бива да се прилага по време на бременност, освен при абсолютна необходимост.

Употреба по време на кърмене

Няма данни за екскреция на клопидогрел в кърмата при хора. Поради потенциален риск за кърмачето Clopidogrel Actavis не се прилага в периода на кърмене. Ако приложението му е наложително, кърменето трябва да бъде преустановено.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено Clopidogrel Actavis да повлиява неблагоприятно върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Хеморагични прояви: гастро-интестинално кървене (2.0%), хеморагичен инсулт (0.4%), пурпура, епистаксис, хематурия и очни хеморагии (предимно конюнктивални).

Хематологични нарушения: неутропения, тромбоцитопения.

Други клинично значими нежелани реакции са представени по-долу, като са подредени в следната последователност: чести (>1/100 - <1/10); нечести (>1/1000 - <1/100); редки (>1/10 000 - <1/1000).

Централна и периферна нервна система:

- Нечести: главоболие, замаяване, парестезии.
- Редки: световъртеж.

Гастро-интестинална система:

- Чести: диспепсия, абдоминални болки, диария.
- Нечести: гадене, гастрит, флагуленция, констипация, повръщане, стомашна и дуоденална язва.

Нарушения в тромбоцитите, процесите на кървене и съсирване:

- Нечести: удължено време на кървене, намален тромбоцитен брой.



Кожа и придатъци:

- Нечести: обрив, пруритус.

Промени в белия кръвен ред:

- Нечести: левкопения, неутропения, еозинофилия.

Пост-маркетингови наблюдения: Най-често докладвани са проявите на кръвене, предимно през първия месец на лечението.

Докладвани са и следните нежелани реакции, като според честота им на поява са определени като „много редки“ (<1/10 000):

Кръвна и лимфна система:

- Много редки: тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (1/200 000), тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, анемия, апластична анемия/панцитопения.

Имунна система:

- Много редки: анафилактични реакции.

Психиатрични:

- Много редки: обърканост, халюцинации.

Нервна система:

- Много редки: нарушение във вкуса.

Съдова система:

- Много редки: васкулит, хипотония.

Стомашно-чревна система:

- Много редки: колит (включ. улцерозен или лимфоцитен колит), панкреатит, стоматит.

Хепато-билиарна система:

- Много редки: хепатит, остра чернодробна недостатъчност.

Кожа и подкожие:

- Много редки: ангиоедем, булозен дерматит (еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson), еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус.

Мускуло-скелетни:

- Много редки: артралгия, артрит, миалгия.

Бъбречни:

- Много редки: гломерулонефрит.

Общи:

- Много редки: треска.

Лабораторни промени:

- Много редки: повишени стойности на показателите за чернодробна функция, повишен серумен креатинин.



4.9. Предозиране

Предозиране при лечение с клопидогрел може да предизвика удължаване на времето на кървене, което съответно да доведе до хеморагични усложнения. С оглед на механизма на неговото действие, може да се очаква положителен ефект при вливане на тромбоцитна маса. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - B01AC04

Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфата (АДФ) към неговия тромбоцитен рецептор и съответно АДФ-медираното активиране на GPIIb/IIIa комплекса, водещо до инхибиране на тромбоцитната агрегация. За да се предизвика потискане на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел, но активен метаболит, отговорен за лекарствената активност, не е изолиран. Клопидогрел инхибира също и тромбоцитната агрегация, индуцирана от други агонисти (различни от АДФ) чрез блокиране на увеличаването на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Клопидогрел не инхибира фосфодиестеразната активност.

Клопидогрел действа чрез необратимо модифициране на тромбоцитния АДФ рецептор. Поради това тромбоцитите подложени на действието на клопидогрел са засегнати за целия оставащ период на техния живот.

Дозозависимо инхибиране на тромбоцитната агрегация може да се наблюдава 2 часа след еднократни перорални дози клопидогрел. Многократни ежедневни дози от 75 mg клопидогрел, инхибират АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация на първи ден, като инхибицията достига „steady state” между 3-ти и 7-ми ден. При „steady state”, средното ниво на инхибиране, наблюдавано при доза от 75 mg клопидогрел на ден е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към изходните стойности в продължение средно на 5 дни, след прекратяване на лечението.

5.2. Фармакокинетични свойства

След многократни перорални дози от 75 mg клопидогрел, плазмените концентрации на изходната съставка, която няма антиагрегантен ефект, са много ниски и обикновено са под количествения праг на определяне (0.00025 mg/L), 2 часа след дозиране. Клопидогрел се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Главният циркулиращ метаболит е дериват на карбоксилната киселина, като той няма антиагрегантен ефект. Той представлява около 85% от циркулиращите лекарствено-свързани съставки в плазмата.

След перорално приложение на ¹⁴C-маркиран клопидогрел при хора, около 50% се екскретират с урината и около 46% с фекалиите в продължение на 5 дни след приема. Полуживота на главния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократен и многократен прием. Около 2% от радиомаркирания клопидогрел се установява ковалентно свързан с тромбоцитите, с полуживот от 11 дни.

Ефекти при хранене:

Приложението на clopidogrel bisulfate с храна не променя съществено бионаличността на клопидогрел, оценено според фармакокинетиката на главния циркулиращ метаболит.



Абсорбция и разпределение:

Клопидогрел се абсорбира бързо след перорален прием на повтарящи се дози от 75 mg с пикови плазмени нива (≈ 3 mg/L) на главния циркулиращ метаболит, откриващи се след около 1 час след приема. Фармакокинетиката на главния метаболит е линейна (плазмените концентрации нарастват пропорционално на дозата) в дозовия интервал 50 - 150 mg клопидогрел.

Клопидогрел и главният циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (98% и 94%, съответно). Не се установява насищане на процеса на свързване *in vitro* до концентрация от 100 μ g/mL.

Метаболизъм и елиминиране:

In vitro и *in vivo*, клопидогрел преминава процес на бърза хидролиза до неговия дериват на карбоксилната киселина. Открива се също глюкуронид на деривата на карбоксилната киселина в плазмата и урината.

Специфични групи пациенти

Напреднала възраст

Плазмените концентрации на главния циркулиращ метаболит са сигнификантно по-високи при пациенти в напреднала възраст (≥ 75 години) в сравнение с млади, здрави доброволци, но тези по-високи концентрации не са асоциирани с разлики в тромбоцитната агрегация и с времето на кръвене. Не се налага корекция на дозата при тези пациенти.

Нарушена бъбречна функция

След многократни дози от 75 mg дневно клопидогрел, плазмените нива на главния циркулиращ метаболит са били по-ниски при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 5 до 15 mL/min), в сравнение с такива с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс от 30 до 60 mL/min) или здрави доброволци. Въпреки че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е било по-ниско (25%), в сравнение с наблюдаваното при здрави доброволци, удължаването на времето на кръвене е било еднакво, като при здрави доброволци, получаващи 75 mg клопидогрел дневно.

Пол

Не са установени съществени различия в плазмените нива на главния циркулиращ метаболит между жени и мъже.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В редица проведени предклинични проучвания при плъхове и маймуни, най-често наблюдаваните ефекти са били чернодробните промени. Те са установени при дози, представляващи най-малко 25 пъти експозицията, наблюдавана при хора, приемащи дневни дози от 75 mg клопидогрел, като са последица от ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при получаващи клопидогрел в терапевтични дози.

При много високи дози са наблюдавани стомашни нарушения (включително стомашни ерозии и/или повръщане) при плъхове и маймуни.



Не е установен карциногенен ефект, когато клопидогрел е даван в продължение на 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози от 77 mg/kg дневно (представляващи най-малко 25 пъти експозицията, наблюдавана при хора, приемащи дневни дози от 75 mg клопидогрел).

Клопидогрел не е показал генотоксична активност при проведени тестове *in vitro* и *in vivo*.

Не е установен негативен ефект на клопидогрел върху фертилитета на мъжки и женски плъхове, нито данни за тератогенност при плъхове и зайци. Даван на кърмещи плъхове, клопидогрел е предизвикал леко забавяне в развитието на малките. Специфични фармакокинетични изследвания с използване на радиоактивно маркиран клопидогрел са показали че изходната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото. Следователно директен ефект (лека токсичност) или индиректен ефект (лека непоносимост) не могат да се изключат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose anhydrous
Microcrystalline cellulose
Crospovidone (Type A)
Glycerol dibehenate
Talc

Съдържание на филмовото покритие:

Opadry II 85G34669 Pink
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Lecithin (E322)
Iron Oxide Red (E172)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

1 (една) година от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

По 6 таблетки в блистер от Alu/Alu фолио. По 5 блистера в кутия.
По 14 таблетки в блистер от Alu/Alu фолио. По 2 блистера в кутия.



6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД,
Бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2
гр. София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
Септември 2006 г.

