

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 75 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Клопидогрел хидроген сулфат (*Clpidogrel hydrogen sulphate*) 97,875 mg (моларен еквивалент на 75 mg clopidogrel base).

Помощни вещества: mannitol (E421), lactose, Titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Plavix 75 mg филмирани таблетки са розови, кръгли, биконвексни, с надпис "75" на едната страна и "1171" на другата страна.

## 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) в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).

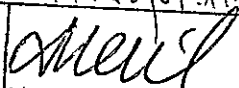
За допълнителна информация виж точка 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в напреднала възраст

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

При пациенти с 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, препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от проучванията са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, когато максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (виж точка 5.1).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14778/09.11.06	
706/07.11.06	



- Деца и подрастващи

Липсва опит при деца.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.
- Кърмене (виж точка 4.6).

#### 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, хепарин, глюкопротеин Пв/Ша 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). Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че вземат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемане на ново лекарство.

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, при пациенти с остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, лечение с клопидогрел не трябва се прилага в първите няколко дни след миокарден инфаркт.

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва при остър исхемичен инсулт (до 7-ия ден).

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни заболявания е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел се прилага с внимание.



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.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

**Варфарин:** едновременното приложение на клопидогрел с варфарин не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.4).

**Глюкопротеин Пв/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 глюкопротеин Пв/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, тъканен плазминоген-активатор и хепарин беше оценена при пациенти с пресен миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене беше сходна на тази, наблюдавана при едновременно приложение на тъканен плазминоген-активатор и хепарин с АСК. Безопасността от едновременно приложение на клопидогрел с други тромболитични агенти не е официално установена, и трябва да се прилага с внимание (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 увеличава риска от гастроинтестинално кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с внимание (виж точка 4.4).

**Друго съпътстващо лечение:** за проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи медикаменти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не се наблюдаваха клинично значими фармакодинамични взаимодействия когато клопидогрел беше приложен едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не беше повлияна значително при едновременно приложение с фенобарбитал, симетидин, естрогени.



Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не бяха променени от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не промениха абсорбцията на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микрозомни показана, че карбоксиловата киселина, метаболит на клопидогрела би могла да инхибира активността на Цитохром P<sub>450</sub>2C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарства като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром P<sub>450</sub>2C9. Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други 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, ACEI, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи медикаменти, коронарни вазодилатори, антидиабетични средства (включително инсулин), антиепилептични средства, хормоно-заместителна терапия и GP IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани 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. (вж. 5.3).

- Кърмене

Проучвания при плъхове показват, че клопидогрел и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в човешкото мляко.

#### 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 17 500 пациента, от които около 9 000 са лекувани за 1 година или повече. Клопидогрел 75 mg/дневно беше добре понесен в сравнение с АСК 325 mg/дневно в проучването CAPRIE. Общата поносимост към клопидогрел в това проучване беше сходна с тази към АСК, независимо от възраст, пол и раса. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE и CURE са отразени по-долу.

##### **Хеморагични нарушения:**

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 пациентите получили клопидогрел гастроинтестинално кървене възникна при 2%, като хоспитализация се наложи при 0,7%. При пациентите получили с АСК тези стойности бяха съответно 2,7% и 1,1%.



Честотата на други видове кървене беше по-висока при пациентите на клопидогрел в сравнение с АСК (7,3% спрямо 6,5%). Честотата на тежките случаи обаче, беше сходна и при двете терапевтични групи (0,6% спрямо 0,4%). Най-често докладваните явления в двете терапевтични групи бяха: пурпура/натъртване/хематома и епистаксис. Други по-рядко докладвани явления бяха хематома, хематурия и очни кръвоизливи (главно на конюнктивата).

Честотата на интракраниалните кръвоизливи беше 0,4% при пациентите на клопидогрел и 0,5% при тези на АСК.

В CURE, приложението на клопидогрел и АСК сравнено с плацебо и АСК, не беше свързано със статистически значимото нарастване на живото-застрашаващи (с честота 2,2% спрямо 1,8%) или фатални кръвоизливи (0,2% спрямо 0,2%), но рискът от масивно, слабо или други видове кървене беше сигнификантно по-висок при клопидогрел+АСК: неживотозастрашаващо масивно кървене (1,6% клопидогрел+АСК спрямо 1,0% плацебо+ АСК), предимно гастроинтестинално и кървене на пункционалното място, и слабо кървене (5,1% клопидогрел+АСК спрямо 2,4% плацебо+АСК). Честотата на интракраниалните хеморагии беше 0,1% при двете групи.

Честотата на тежките случаи на кървене за клопидогрел+АСК бяха дозо-зависими 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

#### **Хематологични нарушения:**

В CAPRIE, тежка неутропения (<0,45 x 10<sup>9</sup>/l) беше наблюдавана при 4 пациента (0,04%) получили клопидогрел и при 2 пациента (0,02%) получили АСК. Двама от 9599 болни на клопидогрел и нито един от 9586 болни на АСК са достигнали до нулев брой неутрофили. В групата на клопидогрел възникна един случай на апластична анемия.

Честотата на тежка тромбоцитопения (<80 x 10<sup>9</sup>/l) беше 0,2% в групата с клопидогрел и 0,1% в групата с АСК.

В CURE, броя на пациентите с тромбоцитопения (19 клопидогрел+АСК спрямо 24 плацебо+АСК) или неутропения (3 спрямо 3) бяха сходни и в двете групи.

Други клинично значими нежелани лекарствени реакции извлечени от CURE и CAPRIE с честота  $\geq 0,1\%$ , както и всички сериозни и значими нежелани реакции са изброени по долу съгласно класификацията на Световната здравна организация. Тяхната честота определя посредством следните конвенции: чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.



**Нарушения на централна и периферна нервна система:**

- Нечести: Главоболие, Замаяност и Парестезия
- Редки: Вертиго

**Стомашно-чревни нарушения:**

- Чести: Диария, Коремна болка и Диспепсия
- Нечести: Стомашна язва и дуоденална язва, Гастрит, Повръщане, Гадене, Запек, Метеоризъм.

**Нарушения на тромбоцитите, кървенето и кръвосъсирването**

- Нечести: Увеличено време на кървене и намален тромбоцитен брой

**Нарушения на кожата и придатъците**

- Нечести: Обрив и Сърбеж

**Нарушения на левкоцитите и RES :**

- Нечести: Левкопения, Намалени неутрофили и Еозинофилия

**Постмаркетингов опит:**

Кървенето е най-често докладваната реакция от пост-маркетинговия опит, и най-често се докладва през първия месец от лечението.

**Кървене:** докладвани са някои случаи с фатален изход (по-специално интракраниално, гастроинтестинално и ретроперитонеална хеморагия); съобщавани се сериозни случаи на кожни кръвоизливи (пурпура), мускулно-скелетни кръвоизливи (хематроза, хематом), очни кръвоизливи (на конюнктивата, окото и ретината), епистаксис, респираторни кръвоизливи (хемоптиза, пулмонарна хеморагия), хематурия и кървене от оперативната рана; случаи на тежка хеморагия са били докладвани при пациенти, вземащи едновременно клопидогрел с ацетилсалицилова киселина, или клопидогрел с ацетилсалицилова киселина и хепарин (виж точка 4.4).

В допълнение към опита от клиничните изпитвания, следните нежелани лекарствени реакции са били спонтанно докладвани. Във всеки системно-органен клас (MedDRA класификация), те са подредени според тяхната честота. "Много редки" отговаря на < 1/10 000. Във всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

**Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:**

- Много редки: Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (ТТП) (1/200 000 експонирани пациенти) (виж точка 4.4), тежка Тромбоцитопения (брой тромбоцити  $\leq 30 \times 10^9/l$ ), Агранулоцитоза, Гранулоцитопения, Апластична анемия/Панцитопения, Анемия

**Нарушения на имунната система:**

- Много редки: анафилактични реакции, Серумна болест

**Психични нарушения:**

- Много редки: Объркване, Халюцинации

**Нарушения на нервната система:**

- Много редки: Нарушения във вкусовите възприятия

**Съдови нарушения:**

- Много редки: Васкулит, Хипотония



**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

- Много редки: Бронхоспазъм, Интестициален пневмонит ✓

**Стомашно-чревни нарушения:**

- Много редки: Панкреатит, Колит (включително язвен и лимфоцитен колит),  
Стоматит ✓

**Хепато-билиарни нарушения:**

- Много редки: Остра чернодробна недостатъчност, Хепатит ✓

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

- Много редки: Ангиоедем, Булозен дерматит (еритема мултиформе, Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза), Еритематозен обрив, Уртикария, Екзема и Лихен планус.

**Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костната система:**

- Много редки: Артралгия, Артрит, Миалгия

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

- Много редки: Гломерулонефрит

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

- Много редки: Треска

**Изследвания:**

- Много редки: Нарушени чернодробни показатели, Повишение на кръвния креатинин.

#### 4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи усложнения от кръвоизливи. 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 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 селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на GРІІЬ/Ша 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 при следващото поколение тромбоците.



Постоянното приемане на 75 mg дневно предизвиква необходимата инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, прогресивно нараства и достига steady-state между 3 и 7 ден. При steady-state 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 ефикасността на клопидогрел в предотвратяването на съдови исхемични инциденти са оценени при две двойно-сляпи проучвания: CAPRIE (Clopidogrel versus ASA in Patients at Risk of Ischaemic Events), сравнително проучване между клопидогрел спрямо АСК, и проучването CURE между клопидогрел и АСК спрямо плацебо и АСК.

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 доказано 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 инфаркта.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнения 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 второстепенна цел не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) изглежда се установява, че най-изразен е ефекта при пациенти с ПАБ (достига се статистическа значимост с  $p = 0,003$ ), (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). При пациентите включени поради миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без това да е статистически значимо (RRR = -4 %; CI: -22,5 до 11,7). Допълнително чрез субгруповия анализ се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при болните под 75 години.

Тъй като CAPRIE няма възможност да оцени ефективността в индивидуалните субгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на релативния риск при отделните състояния са реални или са в резултат на даден шанс.

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 GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите,





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, 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 РТСА с или без стент и 10 % при направена САВГ). Рискът от нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) беше предотвратен, 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, терепевтичният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК 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 %).

Боят на пациентите, при които е настъпила допълнителна първична цел (CV смърт?, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) са 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукция 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).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След повтарящи се 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) за 2 часа. Абсорбцията е едва 50 %, базираща се на уринарната екскреция 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 повторни орални дози от 75 mg) се установява след около 1 час след приема.

Клопидогрел е промедикамент. 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<sub>450</sub> 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 (98 %, респективно-94 %). Комплексът не е разтворим *in vitro*.

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. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократен или многократни приеми.

След повтарящи се дози от 75 mg клопидогрел дневно плазмените нива на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при болни с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) в сравнение с болни с умерено влошена бъбречна 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-ниска (25%) отколкото при здрави, удължаването на кървенето е сходно. Клиничният толеранс е добър при всички пациенти.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в проучвания с еднократен и многократен прием при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 mg дневно е безопасно и се понася добре. Стах на еднократната доза и на steady-state на циротично болните е няколко пъти по-висока отколкото на здравите хора. 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 25 пъти терапевтичната доза при хора и са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не се установява при хора на терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни се установяват стомашни оплаквания: гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане,

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.

Медикаментът 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 да се изключи.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



## 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Манитол (E421)

Макрогол 6000

Микрокристална целулоза

Хидрогенирано рициново масло

Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза

Покритие:

Хипромелоза (E464)

Лактоза

Триацетин (1518)

Титаниев диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Карнауба восък

## 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

## 6.5 Данни за опаковката

28, 50, 84 и 100 филмирани таблетки, опаковани в блистери PVC/PVDC/алуминий или изцяло алуминий 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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

174, avenue de France

F-75013 Paris

Франция

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

EU/1/98/069/001a - Кутии от 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери



EU/1/98/069/001b - Кутии от 28 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери  
EU/1/98/069/002a - Кутии от 50 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери  
EU/1/98/069/002b - Кутии от 50 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери  
EU/1/98/069/003a - Кутии от 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери  
EU/1/98/069/003b - Кутии от 84 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери  
EU/1/98/069/004a - Кутии от 100 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери  
EU/1/98/069/004b - Кутии от 100 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

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

Дата на първото разрешаване: 15 юли 1998

Дата на последното подновяване: 15 юли 2003

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

