

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

№ 4802 / 11.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trombex 75 mg film-coated tablets
Тромбекс 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа клопидогрел 75 mg (като 97.90 mg клопидогрел хидроген сулфат)

Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 89.60 mg лактоза, безводна и 7.50 mg рициново масло, хидогенирано.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Trombex са розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за предотвратяване на атеротромботични събития при:

- Пациенти с миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7 дни до 6^{-т} месеца) или установено периферно артериално заболяване.
- Пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST- сегмента (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна), включително пациенти подложени на поставяне на стент след перкутантна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST- сегмента, в комбинация с АСК при лекувани медикаментозно пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

За повече информация, моля, прочетете точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

При пациенти с остър коронарен синдром:

- остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна), лечението с клопидогрел трябва да започне с



единична натоварваща доза от 300 mg и след което продължава със 75 mg един път дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК се свързват с по-висок риск от кървене, препоръчва се дозата АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания са в подкрепа на продължителност на лечение до 12 месеца, а максимална полза се наблюдава на 3-ия месец (виж точка 5.1).

- остър инфаркт на миокарда с елевация на ST- сегмента: клопидогрел трябва да се дава като единична дневна доза от 75 mg, започната с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с или без тромболитици. За пациенти над 75 години клопидогрел трябва да се започва без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне колкото е възможно по-скоро след поява на симптоми и да се продължи не по-малко от четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК повече от четири седмици не е била проучена за тази група (виж точка 5.1).

• **Педиатрични пациенти:**

Безопасността и ефикасността от клопидогрел при деца и подрастващи все още не е установена.

- **Бъбречно увреждане**
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (виж точка 4.4)
- **Чернодробно увреждане**
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза (виж точка 4.4)

4.3 Противопоказания

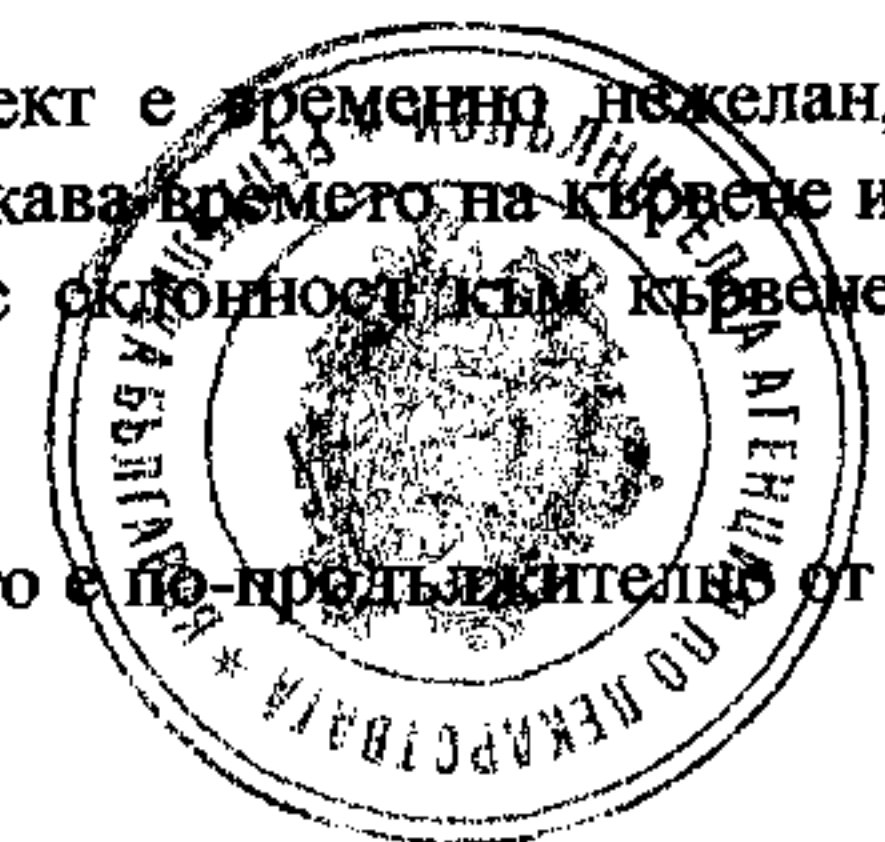
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

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 броя кръвни клетки и/или други подходящи изследвания, в случай на появата на клинични симптоми, характерни за кървене в хода на лечението (виж точка 4.8). Както и други антитромбоцитни препарати, клопидогрел трябва да се прилага внимателно при пациенти, които могат да бъдат рискови по отношение на усилено кървене при травма, операция или други патологични състояния и при пациенти провеждащи лечение с АСК, нестероидни противовъзпалителни средства, включително Cox-2 инхибитори, хепарин или гликопротеин IIb/IIIa инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за признаци на кървене, в това число окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или други инвазивни кардиологични процедури или операции. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да се увеличи интензитета на кървенето (виж точка 4.5).

Ако на пациента предстои планова операция и антитромбоцитния ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди операцията. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат лезии със склонност към кървене (особено стомашно-чревни и вътреочни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от



обичайното, когато приемат клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), и те трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност). Пациентите трябва да уведомяват лекарите и заболелите, че приемат клопидогрел преди насрочване на каквато и да е операция и преди започване на лечение с каквато и да е нов лекарствен продукт.

Много рядко има съобщения за тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) след употреба на клопидогрел, понякога след краткотрайно лечение. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемалитична анемия, свързана с неврологични находки, бъбречна дисфункция или повишена температура. ТПП е потенциално фатално състояние, изискващо своевременно лечение, включително плазмафереза.

Пред вид липсата на данни, клопидогрел не се препоръчва през първите 7 дни след остър исхемичен инсулт.

Терапевтичният опит с клопидогрел при пациенти с бъбречно увреждане е ограничен. Следователно, клопидогрел трябва да се използва внимателно при такива пациенти. (виж точка 4.2)

Опитът е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. Поради това клопидогрел трябва да се използва внимателно при тази популация. (виж точка 4.2)

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство, поради съдържанието на лактоза в продукта.

Продуктът съдържа рициново масло, хидрогенирано, което може да причини стомашно разстройство и диария.

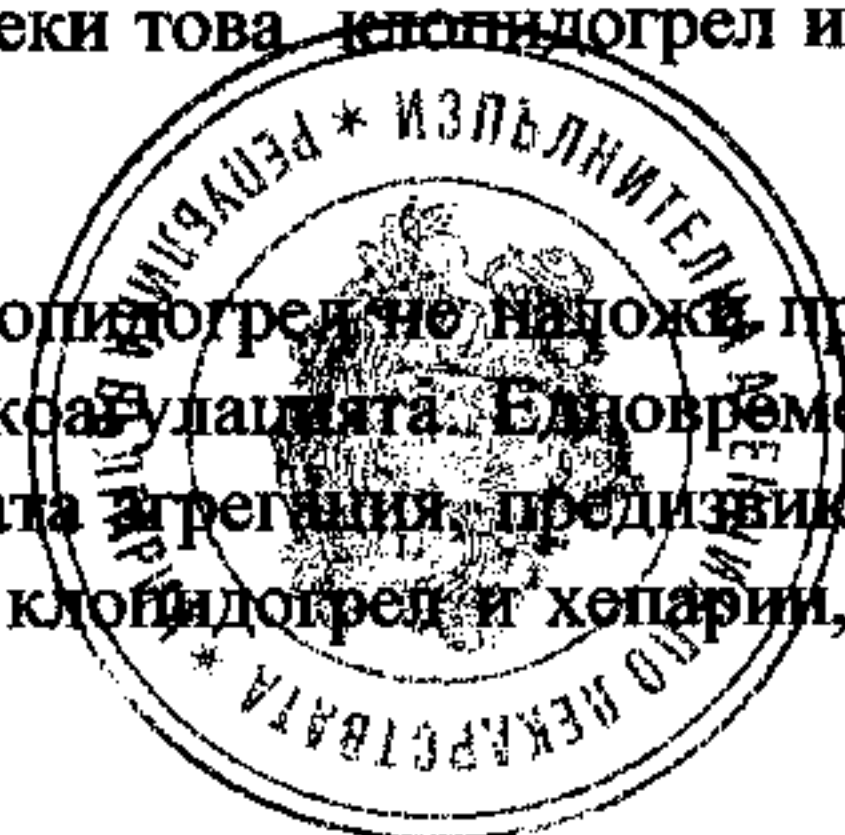
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва да се прилага внимателно при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене при травма, операция или други патологични състояния, когато приемат едновременно гликопротеин IIb/IIIa 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 два пъти дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от приема на клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (виж точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са били прилагани едновременно до една година (виж точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване, проведено със здрави индивиди, клопидогрел не наложил промяна на дозата прилаган хепарин, нито промени ефекта на хепарин върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин няма ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация, предизвикана от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което



увеличава риска от кървене. Поради това едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (виж точка 4.4).

Тромболитици: безопасността от едновременно приложение на клопидогрел, фибрин или нефибринови специфични тромболитични продукти е оценена при пациенти с остър инфаркт на миокарда. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични продукти и хепарин с АСК (виж точка 4.8)

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултната гастроинтестинална кръвозагуба. Поради липсата на проучвания върху взаимодействията с други НСПВС, обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от гастроинтестинално кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително Cox-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение: за да се проучат потенциалните фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти са проведени няколко други клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия при едновременното прилагане на клопидогрел с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Следователно фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значимо от едновременно приложение с фенобарбитал, симетидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременното приложение на клопидогрел. Антиацидите не променят абсорбцията на клопидогрел.

Данните от проучвания с човешки чернодробни микросоми показват, че карбоксиловата киселина, метаболит на клопидогрела, може да потисне активността на Цитохром P450 2C9. Това потенциално може да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин и толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез цитохром P450 2C9. Данните от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид могат да бъдат безопасно прилагани едновременно с клопидогрел.

Извън описаните по-горе специфични лекарствени взаимодействия, не са правени проучвания върху взаимодействието на клопидогрел с някои други често използвани лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания. Пациентите, участвали в клинични изпитвания с клопидогрел, обаче, са получавали множество лекарствени продукти като съпровождащо лечение, в това число диуретици, бета блокери, ACE инхибитори, калциеви антагонисти, продукти понижавачи нивото на холестерола, коронарни вазодилататори, антидиабетични продукти (включително инсулин), антиепилептични средства, хормонално заместваща терапия и GРIb/IIIa антагонисти, без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Тъй като няма клинични данни за експозицията на клопидогрел по време на бременността, за предпочитане е, като предпазна мярка, да не се използва клопидогрел при бременност. Проучванията при животни не показват наличието на пряко или косвено вредно въздействие по време на бременността, ембрионално/фетално развитие, раждането или постнатално развитие (виж точка 5.3).

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Не е изключено инхибиране на тромбоцитната функция при бебета. Затова, като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечение с Тромбекс.



Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел няма никакво или има съвсем незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клопидогрел е проучен за безопасност при над 42 000 пациента, които са взели участие при клинични проучвания, включително над 9 000 пациента лекувани за 1 година или повече. По-долу са описани клинично значими нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT. Общо, клопидогрел 75 mg/ден е равностоеен на АСК 325 mg/ден в CAPRIE, независимо от възраст, пол и раса. Като допълнение към опита от клиничните проучвания, нежеланите лекарствени реакции са били спонтанно докладвани.

Кървенето е най-често срещаната реакция докладвана и в двете клинични проучвания, също и в пост-маркетинговия опит, където в повечето случаи е съобщавана по време на първия месец от лечението.

В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или с АСК, общата честота на всякакво кървене е била 9,3%. Честотата на тежките случаи е 1,4% за клопидогрел и 1,6% за АСК.

В CURE, честотата тежките случаи на кървене за клопидогрел+АСК са били дозо-зависими от АСК (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) както е била 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 (животозастрашаващо, тежко, леко, други) в хода на проучването намалява: 0-1 месеца (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%).

Няма много по-голям брой на тежки случаи кървене при клопидогрел +АСК до 7 дни след операция за присаждане на коронарен байпас при пациенти, които са преустановили лечението повече от пет дни преди операцията (4,4% клопидогрел+АСК срещу 5,3% плацебо+АСК). При пациенти останали на терапия в петте дни преди коронарния байпас, процента е бил 9,6% за клопидогрел+АСК и 6,3% за плацебо+АСК.

В CLARITY има общо повишение на кървенето в групата на клопидогрел + АСК (17,4%) в сравнение с групата на плацебо + АСК (12,9%). Честотата на тежкото кървене при двете групи е сходна (1,3% срещу 1,1% съответно в групите за клопидогрел + АСК и плацебо + АСК). Това наблюдение се запазва при подгрупите пациенти, определени по изходни характеристики и вид фибринолитично или хепариново лечение.

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

Нежеланите лекарствени реакции които се срещат или по време на клиничните проучвания или са били спонтанно докладвани са представени по-долу. Честотата се определя при използване на следните условия: чести ($\geq 1/100$, до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, до $<1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). При всяка система орган клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Система Орган Клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения в Кръвоносна и лимфна система		Тромбоцитопения Левкопения, еозинифилия	Неутропения, включително тежка неутопения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) (виж т. 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				серумна болест, анафилактоидна реакция
Психични нарушения				халюцинации, объркване,
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (докладвани са някои случаи с фатален изход), главоболие, парестезия, замайване		Нарушения на вкуса
Нарушения на очите		Очно кървене (на конюктива, окото и ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			вертиго	
Сърдечни нарушения	хематом			Сериозна хеморагия, хеморагия от оперативна рана, васкулит, хипотензия
Респираторн и, гръдни и медиастинал ни нарушения	епистаксис			респираторни кръвоизливи (хемоптиза, пулмонарна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмония
Стомашно- чревни нарушения	Стомашно- чревна хеморагия, диария, стомашна	Стомашна и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек,	Ретроперитоне ална хеморагия	Стомашно-чревна ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит, включително



	болка, диспепсия	флатуленция		язвен и лимфоцитен колит), стоматит
Хепато- билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, Абнормни чернодробни функционални изследвания
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	натъртвания	Обрив, пруритос, кожно кървене (пурпура)		булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, , синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематоз ен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителн ата тъкан				Мускулно-скелетно кървене (хематроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на пункция			треска
Изследвания		Удължено време на кървене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		



4.9 Предозиране

Предозирането при приложение на клопидогрел може да доведе до удължаване на времето на кървене с последващи усложнения, свързани с кървенето. При поява на кървене трябва да се прецени прилагането на подходящо лечение. Не е открит антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцити може да потисне ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация с изкл. на хепарин.

АТС код: B01AC/04

Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му рецептор, и последващото АДФ-медирано активиране на комплекса GРПb/Ша, с което потиска тромбоцитната агрегация. Необходима е биотрансформация на клопидогрел, за да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел инхибира и тромбоцитната агрегация индуцирана от други антагонисти чрез блокиране на ускоряването на тромбоцитното активиране от освободения АДФ. Клопидогрел действа чрез необратимо модифициране на тромбоцитните АДФ рецептори. В резултат, тромбоцитите контактували с клопидогрел са променени за останалата част от съществуването им и възстановяване на нормална тромбоцитна функция се реализира с честота отговаряща на тромбоцитния кръговрат.

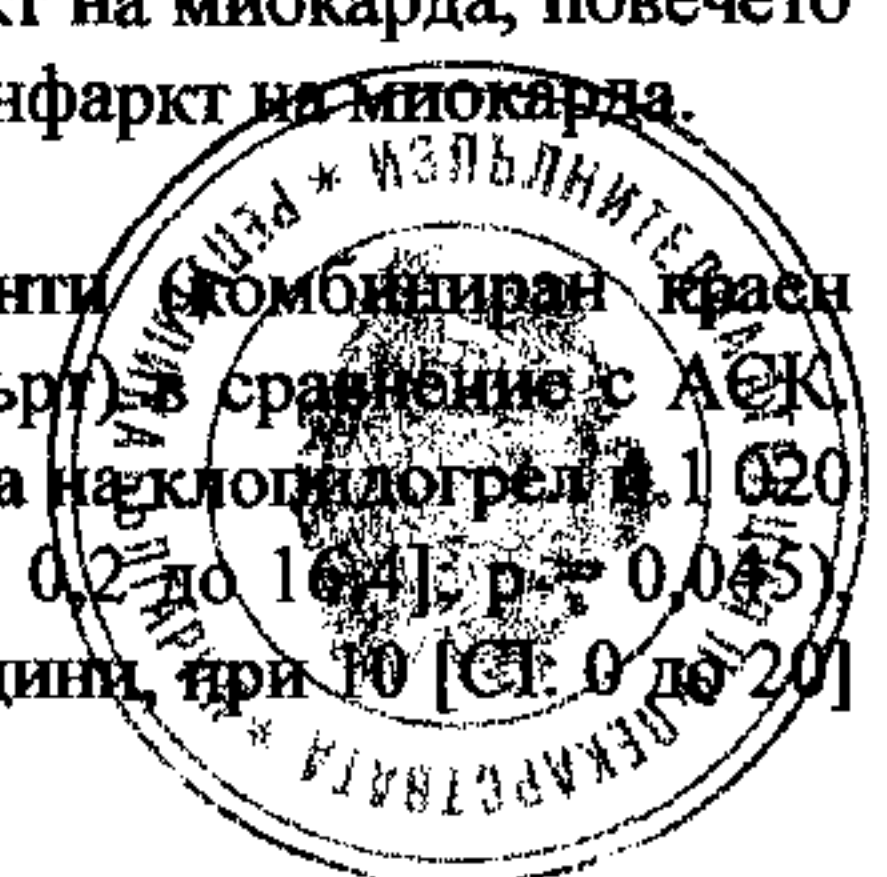
Многократни дози от 75 mg на ден предизвикват значимо потискане на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден; тя прогресивно нараства и достига steady-state между 3 и 7 ден. В равновесно състояние (steady-state) средното ниво на задържане постигнато при доза от 75 mg дневно е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след преустановяване на лечението.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са оценени в 4 двойно-слепи проучвания с над 80 000 пациента: проучване CAPRIE, сравнително проучване на клопидогрел спрямо АСК, и проучвания CURE, CLARITY и COMMIT със сравняване на клопидогрел и плацебо, като и двата лекарствени продукта са дадени в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Наскоро прекаран инфаркт на миокарда (МИ), инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза, проявена с наскоро прекаран инфаркт на миокарда (<35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или установена периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg/ден клопидогрел или 325 mg/ден АСК, и са проследени от 1 до 3 години. В подгрупата с инфаркт на миокарда, повечето от пациентите са получавали АСК през първите няколко дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значимо понижава честотата на нови исхемични инциденти (комбиниран резултат включващ инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При анализ от типа „intention to treat” са наблюдавани 939 събития в групата на клопидогрел и 1 020 събития при АСК (намаление на относителния риск (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2 до 16,4], p = 0,045), което съответства, за всеки 1000 пациента лекувани в продължение на 2 години, при 10 [CI: 0 до 20]



пациента допълнително са предотвратени нови исхемични инциденти. Анализът на общата смъртност като вторичен краен резултат не показва значима разлика между клопидогрел (5,8%) и АСК (6,0%).

В подгруповия анализ на база квалифициращо състояние (инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт и ПАБ) ползата е като че ли най-голяма (постигане на статистическа значимост при $p = 0,003$) при пациенти включени поради ПАБ (особено тези, които са с анамнеза и за инфаркт на миокарда) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 до 36,2) и по-малка (без значима разлика от АСК) при пациентите с инсулт (RRR = 7,3%; CI: -5,7 до 18,7 [$p=0.639$]). При пациентите, включени в изпитването единствено на базата на наскоро прекаран инфаркт на миокарда, клопидогрел е с по-незадоволителен резултат в цифрово изражение, но не и статистически различен от АСК (RRR = -4,0%; CI: -22,5 до 11,7 7 [$p=0.639$]). В допълнение, подгрупов анализ по възрастова група показва, че ползата от приложение на клопидогрел при пациенти над 75 години е по-малка от наблюдаваната при пациенти ≤ 75 години.

Тъй като изпитването CAPRIE няма възможността да оцени ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в намалението на относителния риск при квалифицираните състояния са действителни или резултат на случайност.

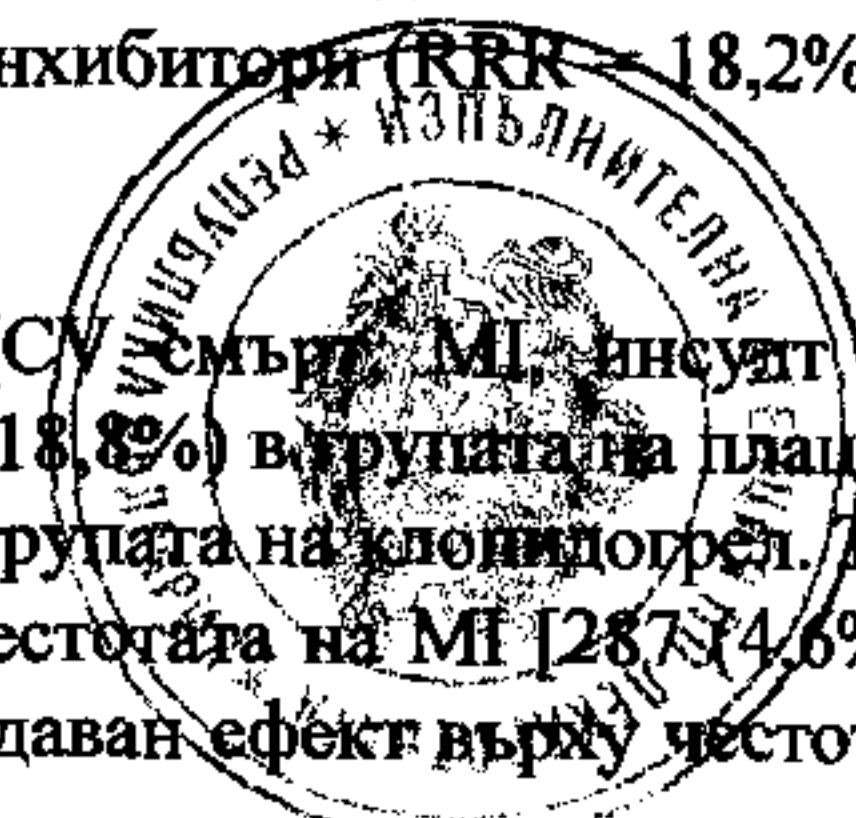
Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациента с остър коронарен синдром без елевация на ST - сегмента (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна), проявили се до 24 часа от началото на последния пристъп на болка в гърдите или симптоми характерни за исхемия. Изисква се пациентите да имат ЕКГ промени, съответстващи на нова исхемия или повишени стойности на сърдечни ензими или тропонин I или T в стойности поне два пъти по-високи от горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвани от 75 mg/ден, N=6 259) или плацебо (N=6 303), и двете прилагани в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до една година. В CURE, 823 (6,6%) пациенти получават едновременно и GПb/Ша рецепторен антагонист. Хепарини се прилагат при повече от 90% от пациентите, но относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е значимо повлияна от съпровождащата терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които е настъпила първична крайна точка [сърдечносъдова (CV) смърт, инфаркт на миокарда (MI) или инсулт] е 582 (9,3%) в групата третирана с клопидогрел и 719 (11,4%) в групата третирана с плацебо, което е 20% понижение на относителния риск (95% CI от 10%-28%; $p=0,00009$) за групата третирана с клопидогрел (17% намаление на относителния риск, при консервативно лечение на пациентите, 29% при перкутанна транслуминална ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% при присаждане на байпас на коронарна артерия (CABG)). Нови кардиоваскуларни събития (първична крайна точка) са били предотвратени, с намаление на относителния риск от 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 от проучването. Така след 3 месеца лечение, ползата наблюдавана в групата на клопидогрел + АСК не нараства, докато рискът от хеморагия се запазва (вижте точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE е свързана с намаление на необходимостта от тромболитично лечение (RRR = 43,3%; CI: 24,3% , 57,5%) и GПb/Ша инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5% , 28,3%).

Броят пациенти, при които е настъпила първичната крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел и 1 187 (18,8%) в групата на плацебо, 14% понижение на относителния риск (95% CI от 6%-21%, $p=0,0005$) за групата на клопидогрел. Тази полза е най-вече в резултат на статистически значимото понижение в честотата на MI [28,7% (4,6%) в групата на клопидогрел и 36,3% (5,8%) в групата на плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата



на повторната хоспитализация при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени при популации с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна, ниски до високи степени на риск, диабет, необходимост реваascularизация, възраст, пол и др.) съответстват на резултатите от първичния анализ. В частност при последващия анализ на 2 172 пациента (17% от цялата популация в CURE), на които е поставен стент (Stent-CURE), резултатите показват, че клопидогрел в сравнение с плацебо, показва значително RRR от 26,2% в полза на клопидогрел по отношение на първичната крайна точка (CV смърт, инфаркт на миокарда, инсулт), а също и значимо RRR от 23,9% за вторична крайна точка (CV смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или рефракторна исхемия). Нещо повече, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не води до появата на специфични съображения. Така резултатите от тази подгрупа съответстват на резултатите от изпитването като цяло.

Преимствата наблюдавани при клопидогрел, са независими по отношение на други остри и продължителни сърдечно-съдови лечения (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, лекарствени продукти понижаващи нивото на липидите, бета-блокери и ACE-инхибитори). Ефикасността на клопидогрел се наблюдава независимо от дозата АСК (75/325 mg един път дневно).

При пациенти с остро повишение на ST-сегмента при инфаркт на миокарда, безопасността и ефикасността на клопидогрел се оценяват в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания CLARITY и COMMIT.

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациента явили се до 12 часа от появата на инфаркт на миокарда с ST елевация и планирани за тромболитично лечение. Пациентите получават клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвани от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двата продукта в комбинация с АСК (150 до 325 mg натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен продукт и когато е уместно - хепарин. Пациентите се проследяват 30 дни. Първичната крайна точка е появата на комбинация, включваща запушена, свързана с инфарктиране артерия на ангиограма преди изписване или смърт, или рецидив на миокарден инфаркт преди коронарна ангиография. За пациенти, на които не е правена ангиография, първичната крайна точка е смърт или рецидив на миокарден инфаркт към ден 8 или към деня на изписване от болница. Популацията пациенти включва 19,7% жени и 29,2% пациенти \geq 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получавали фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, не-фибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета-блокери, 54,7% на ACE инхибитори и 63% на статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в групата на плацебо достигат първична крайна точка, което представлява абсолютно понижение от 6,7% и 36 % преимуществено понижение в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), свързано основно с намаление на свързаните с инфаркт запушени артерии. Тази полза се наблюдава при всички подгрупи, включително разпределение на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вид използван фибринолитик или хепарин.

Използваният 2x2 факториален дизайн при изпитването COMMIT включва 45 852 пациента, явили се до 24 час от началото на симптомите за суспектен MI съпроводени с ЕКГ аномалии (т.е. елевация на ST, ST депресия или левобедрен блок). Пациентите получават клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), в продължение на 28 дни или до изписването от болницата. Съпровождащите първичната крайни точки са смърт поради каквато и да е причина и първата поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията включва 27,8% жени, 58,4% пациента \geq 60 години (26% \geq 70 години) и 54,5% пациента получили фибринолитици.

Клопидогрел значително понижава относителния риск от смърт поради каквато и да е причина със 7% ($p = 0,029$), а относителния риск от комбинацията от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява абсолютно понижение съответно с 0,5% и 0,9%. Ползата е еднаква при

различните възрастови групи, пол и използването на фибринолитици, и се наблюдава до 24 час.

5.2 Фармакокинетични свойства

След повтарящи се перорални дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Плазмената концентрация на основното съединение, обаче, е много ниска и под границата за количествено определение (0,00025 mg/l) за 2 часа. Абсорбцията едва 50%, на база уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб, основният метаболит, който не е активен е производно на карбоксилната киселина, което представлява около 85% от циркулиращото в плазмата съединение. Върховите плазмени нива на този метаболит (приблизително 3mg/l след многократно приложена перорална доза от 75 mg) се установява приблизително 1 час след дозиране.

Клопидогрел е промедикамент. Активният метаболит, тиолово производно, се формира чрез оксидиране на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Оксидативният стадий се регулира предимно чрез цитохром P450 изоензими 2B6 и 3A4 и до по-малка степен чрез 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо тромбоцитните рецептори, като така инхибира тромбоцитната агрегация. Метаболитът не се открива в плазма.

Кинетиката на главния циркулиращ метаболит е линейна (плазмените концентрации нарастват пропорционално на дозата) в дозовия диапазон 50 до 150 mg клопидогрел.

Клопидогрел и главния циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмените протеини (съответно 98% и 94%). Свързването е несатурирано *in vitro* в широк диапазон на концентрация.

След перорална доза ¹⁴C-маркиран клопидогрел при хора, приблизително 50% се екскретира в урината и приблизително 46% във фекалиите в рамките на 120-часов интервал след приема. Елиминационният полуживот на главния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно и многократно приложение.

След повтарящи се дози от 75 mg клопидогрел дневно, плазмените нива на главния циркулиращ метаболит са по-ниски при индивиди с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min) в сравнение с индивиди с умерено бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min) и до нива наблюдавани в други проучвания със здрави индивиди. Макар че потискането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниска (25%) от наблюдаваната при здрави индивиди, удълженото кървене е подобно на наблюдаваното при здрави индивиди получавали 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение, клиничната поносимост е добра при всички пациенти.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел са оценени при проучване с приложение на единична и многократно дози при здрави индивиди и такива с цироза (Child-Pugh клас А или В). Ежедневното приложение в продължение на 10 дни на клопидогрел 75 mg/ден е безопасно и добре поносимо. Клопидогрел Стах както при еднократно приложена доза, така и в състояние на равновесие при циротични пациенти е многократно по-висока отколкото при нормални индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит, обаче, заедно с ефекта на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кървене при тези групи са сходни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични проучвания с плъхове и павиани най-често наблюдаваните ефекти се изразяват в чернодробни промени. Появяват се при дози надвишаващи най-малко 25 пъти прилаганите при хора,



получавали клинична доза от 75 mg/ден и са в следствие на ефекта върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора получавали клопидогрел в терапевтични дози. При много високи дози на клопидогрел при плъхове и павиани се съобщава и за лоша стомашна поносимост (гастрит, гастрални ерозии и/или повръщане).

Няма данни за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове при дози до 77 mg/kg на ден (което представлява най-малко 25 по-висока доза от прилаганата при хора клинична доза от 75 mg/ден).

Клопидогрел е изследван в различни генотоксични проучвания *in vitro* и *in vivo*, като не показва генотоксична активност.

Установено е, че клопидогрел няма ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове и не е тератогенен при плъхове и зайци. Когато е прилаган на кърмещи плъхове, клопидогрел причинява леко забавяне в развитието на новородените плъхчета. Специфични фармакокинетични проучвания с изотопно маркиран клопидогрел показват, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради това не могат да бъдат изключени директен ефект (лека токсичност) или индиректен ефект (понижени вкусови способности).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза, безводна

Целулоза, микрокристална (E 460),

Ниско заместена хидроксипропилцелулоза (LH-11)

Рициново масло, хидрогенирано

Талк

Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка:

Хипромелоза 2910/5

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



Данни за опаковката

28, 30 или 90 филмирани таблетки опаковани в кафява стъклена бутилка с бяла HDPE винтова капачка със сушител.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130,

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

