

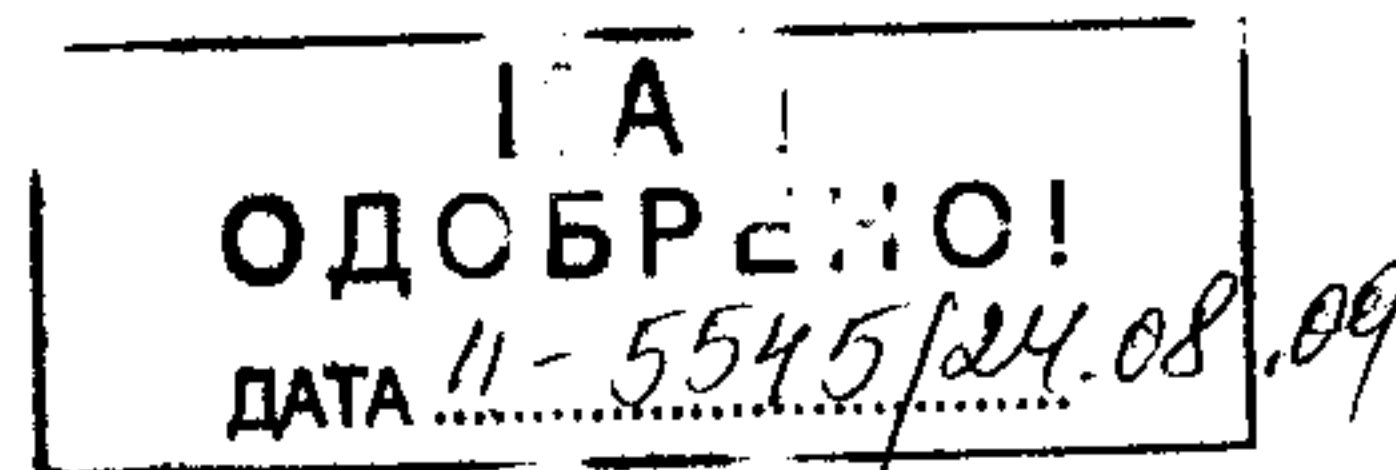
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Jenson 75 mg film-coated tablets

clopidogrel

Клопидогрел Дженсън 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg clopidogrel (като clopidogrel bisulfate).
Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 12 mg рициново масло,
хидрогенирано.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, маркирани с
„E 181” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Пациенти с анамнеза на миокарден инфаркт (от няколко дни до по-малко от 35 дни), исхемичен инсулт (от 7 дни до по-малко от 6 месеца) или установено периферно артериално заболяване.
- Пациенти, страдащи от остър коронарен синдром:
 - остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти, на които се поставя 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 пациенти в старческа възраст

Клопидогрел следва 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 и след това да продължи с 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg – 325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК се свързват с по-голям риск от кървене се препоръчва дозата АСК да не бъде повече от 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични изпитвания подкрепят прилагане до 12 месеца, а максималната полза се проявява на третия месец (виж т. 5.1).

- остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg, като се започва с натоварваща доза от 300 mg в комбинация с АСК и с или без тромболитици. При пациенти над 75 годишна възраст прилагането на клопидогрел трябва да започва без натоварваща доза. Комбинираната терапия трябва да започне възможно най-рано след проявяване на симптомите и да продължи поне четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК след тези четири седмици не е проучвана в такава ситуация (виж т. 5.1).

- Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не е установена.

- Увреждане на бъбреците

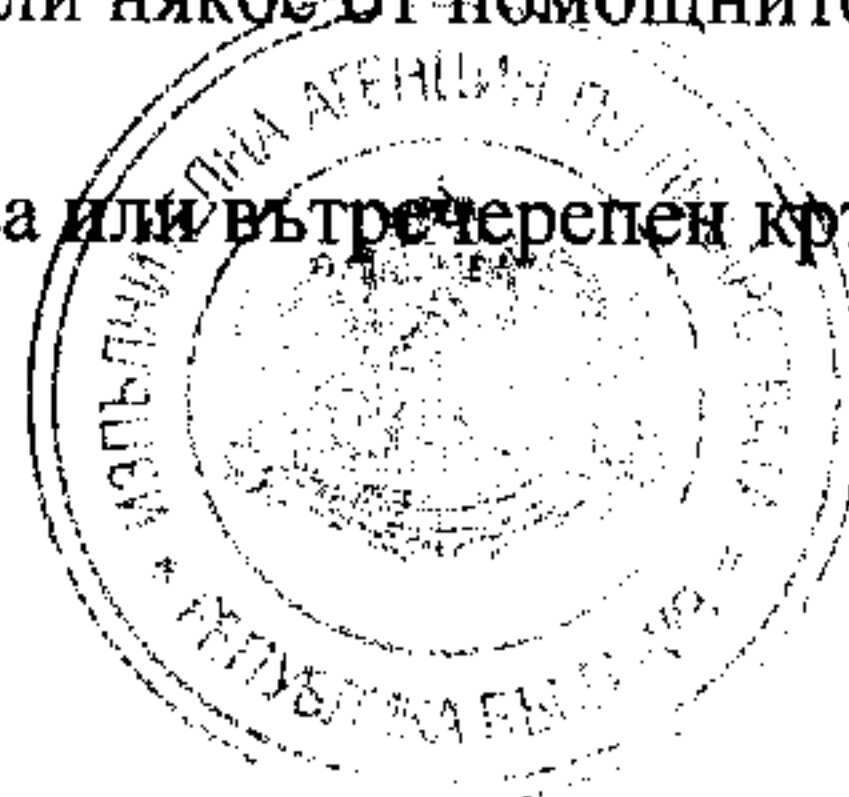
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с увреждане на бъбречната функция (виж т. 4.4).

- Увреждане на черния дроб

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено тежки чернодробни заболявания, които може да имат предразположеност към кървене виж т. 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Активно патологично кървене като пептична язва или вътречерепен кръвоизлив.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риска от кървене и хематологични нежелани последствия, трябва веднага да се вземе предвид определяне на броя на кръвните клетки и/или други подходящи изследвания, винаги когато в хода на лечението се появят клинични симптоми, подсказващи кървене (виж т. 4.8). Както и при другите антитромбоцитни агенти, клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от увеличено кървене вследствие на травма, операция или други патологични състояния, и при пациенти, подложени на лечение с АСК, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства, включително COX-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за всякакви признаци на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни сърдечни процедури или хирургически операции. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като това може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако на пациент предстои да претърпи планова операция и антитромбоцитният ефект временно не е желателен, приемът на клопидогрел трябва да бъде преустановен 7 дни преди хирургическата операция. Пациентите трябва да уведомяват лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди да бъде насрочена каквато и да е операция и преди да бъде започнат прием на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които имат лезии със склонност към кървене (особено стомашночревни и интраокулярни (вътреочни)).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че кървенето може да продължава по-дълго от обичайното, когато приемат клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), и че трябва да съобщават за всяко необичайно кървене (място или продължителност) на своя лекар.

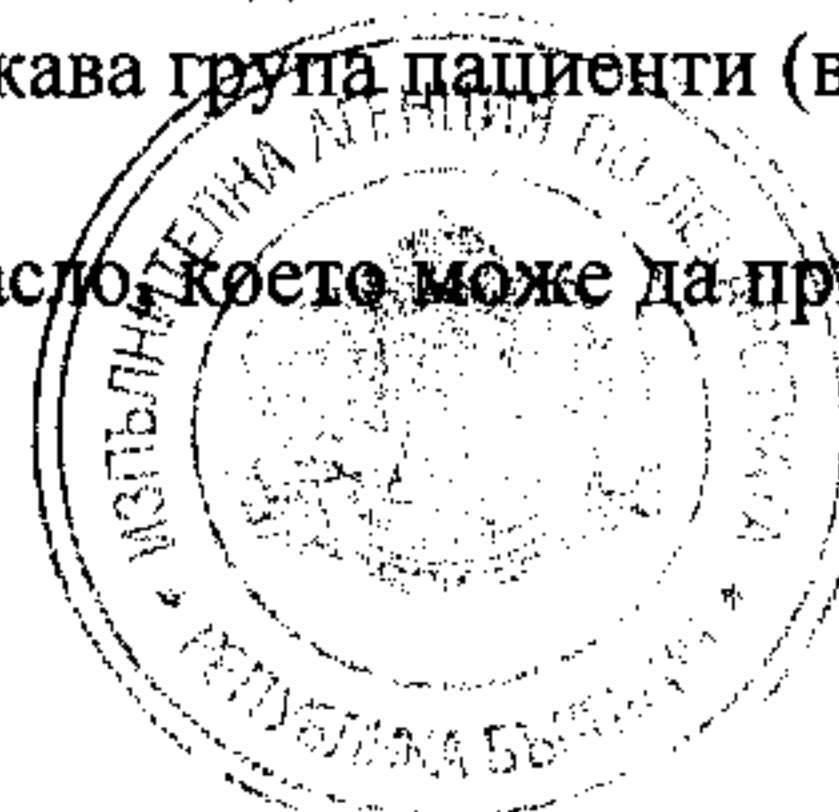
За тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко след прилагането на клопидогрел, понякога след кратка експозиция. Характеризира се с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена от неврологични изменения, бъбречна дисфункция или треска. ТТП е потенциално смъртоносно състояние, изискващо незабавно лечение, включително плазмафереза.

Поради липсата на данни, клопидогрел не може да 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 с повишено внимание при тези пациенти (виж т. 4.2).

Опитът е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, които може да имат предразположеност към кървене. Следователно клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при такава група пациенти (виж т. 4.2).

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 прилагане на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като това може да увеличи интензивността на кървене (виж т. 4.4).

Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от увеличено кървене поради травма, операция или други патологични състояния, приемащи едновременно гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (виж т. 4.4).

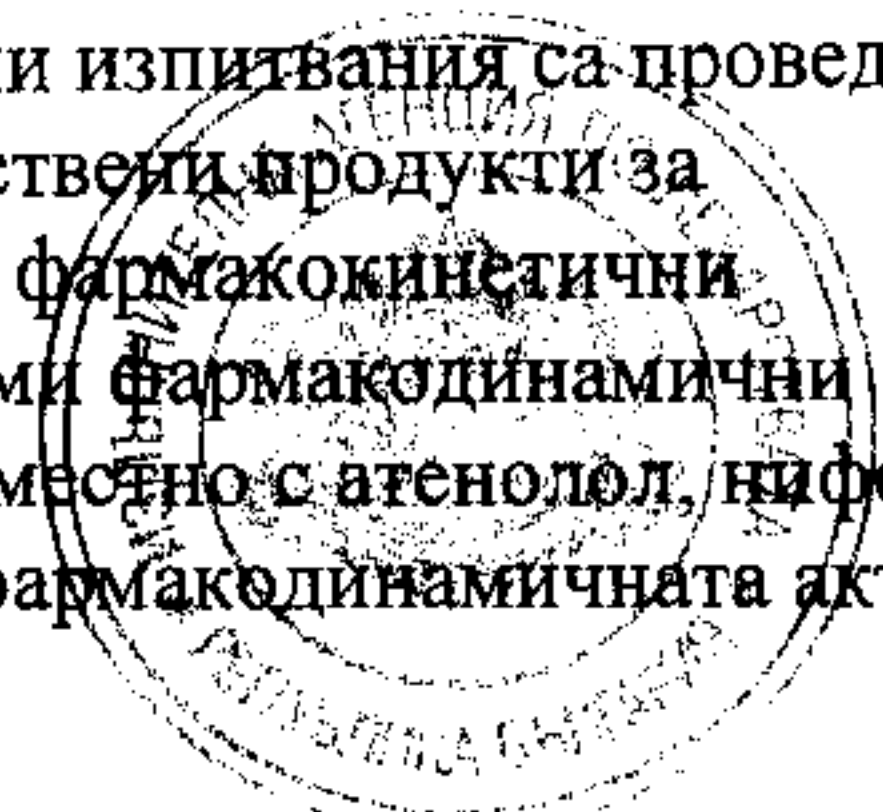
Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не изменя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното прилагане на 500 mg АСК два пъти дневно в продължение на един ден не увеличава значително удължаването на времето на кървене, предизвикано от приема на клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, водещо до увеличен риск от кървене. Следователно едновременното прилагане трябва да се предприема с повишено внимание (виж т. 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани заедно за срок до една година (виж т. 5.1).

Хепарин: по време на клинично изпитване, проведено със здрави участници, клопидогрел не доведе до необходимост от изменение на дозата хепарин и не промени влиянието на хепарин върху коагулацията. Съвместното прилагане на хепарин не оказва влияние върху инхибицията на тромбоцитната агрегация, предизвикана от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което води до увеличен риск от кървене. Следователно едновременното прилагане трябва да се предприема с повишено внимание (виж т. 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременното прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарини е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с тази, наблюдавана когато тромболитични агенти и хепарин се назначават съвместно с АСК (виж т. 4.8).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): по време на клинично изпитване, проведено със здрави доброволци, едновременното прилагане на клопидогрел и напроксен повишава окултната стомашночревна загуба на кръв. Поради липса на изследвания на взаимодействието с други НСПВС към момента не е ясно дали има повишен риск от стомашночревно кървене при всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се назначават съвместно с повишено внимание (виж т. 4.4).

Друго съпътстващо лечение: няколко други клинични изпитвания са проведени с клопидогрел и други едновременно прилагани лекарствени продукти за проследяване на потенциала за фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е приложен съвместно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. В допълнение, фармакодинамичната активност



на клопидогрел не бе значително повлияна от съвместното прилагане на фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не беше изменена от едновременното прилагане на клопидогрел. Антацидите не измениха степента на абсорбиране на клопидогрел.

Данните от изследвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрел може да потисне активността на цитохром P450 2C9. Това евентуално може да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин и толбутамид и НСПВС, които се метаболизират от цитохром P450 2C9. Данните от изпитването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид могат безопасно да бъдат прилагани едновременно с клопидогрел.

Освен описаната по-горе информация за специфични лекарствени взаимодействия, не са извършвани изследвания на взаимодействието на клопидогрел и някои лекарствени продукти, често прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване. Въпреки това пациентите, участвали в клиничните изпитвания с клопидогрел са получили разнообразни едновременни лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижавачи агенти, коронарни вазодилатори, антидиабетични агенти (включително инсулин), антиепилептични агенти, и гликопротеин IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими неблагоприятни 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 клопидогрел по време на бременност.

Изпитванията с животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (виж т. 5.3).

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата при хората. Изпитванията с животни показват, че клопидогрел се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Клопидогрел Дженсън.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не оказва влияние или оказва пренебрежимо влияние върху 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 изпитвания, включващи над 9 000 пациенти лекувани в



продължение на 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в изпитванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са разгледани 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 изпитвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция, както при клиничните изпитвания, така и при опита след пускането в продажба, 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.

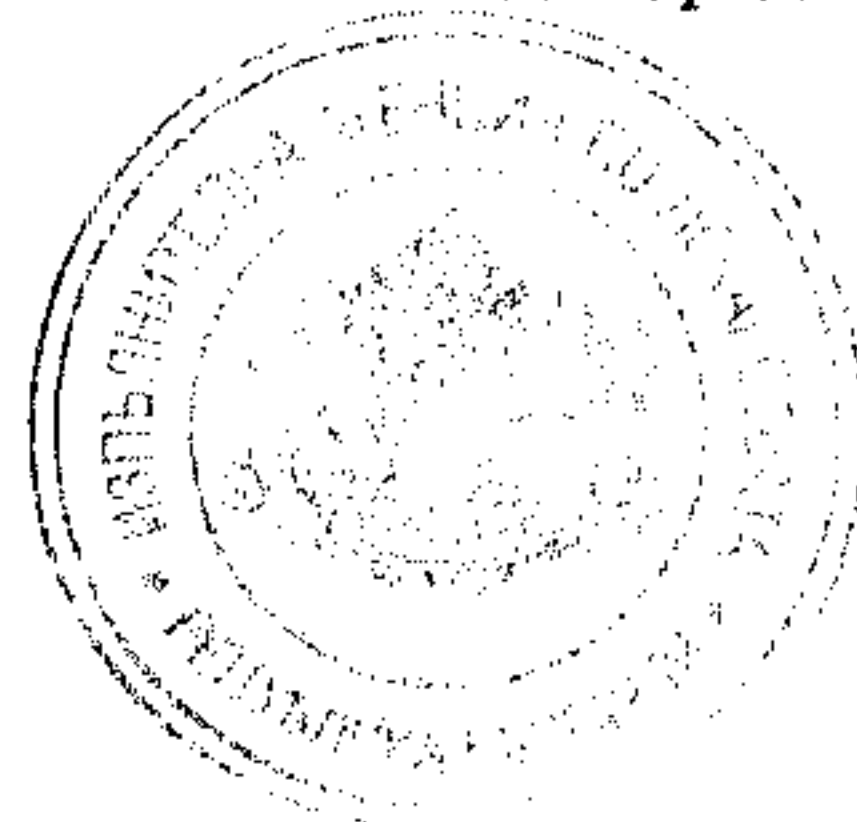
В CURE, честотата на случаите на масивно кървене за клопидогрел + АСК е в зависимост от дозата на АСК (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %), както честотата на случаите на масивно кървене за плацебо+АСК (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %;>200 mg: 4,0 %). Рискът от кървене (животозастрашаващо, 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 операция за поставяне на 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-те дни преди операцията за поставяне на байпас, честотата на случаите е била 9,6 % за клопидогрел + АСК, и 6,3 % за плацебо + АСК.

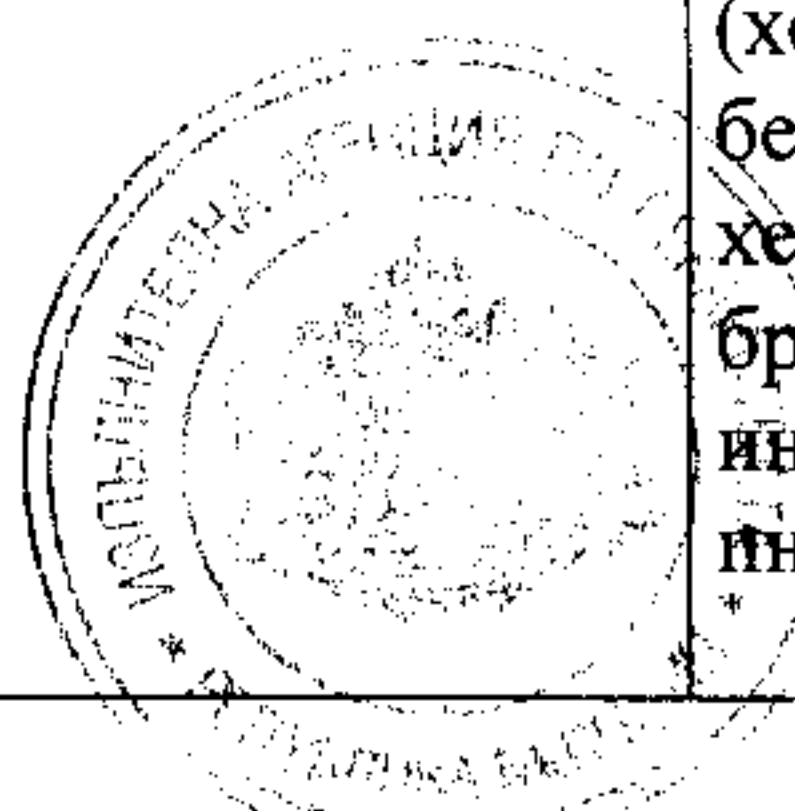
В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел + АСК (17,4 %) спрямо групата на плацебо + АСК (12,9 %). Честотата на масивно кървене при групите е сходна (1,3 % спрямо 1,1 %, съответно при групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК). Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

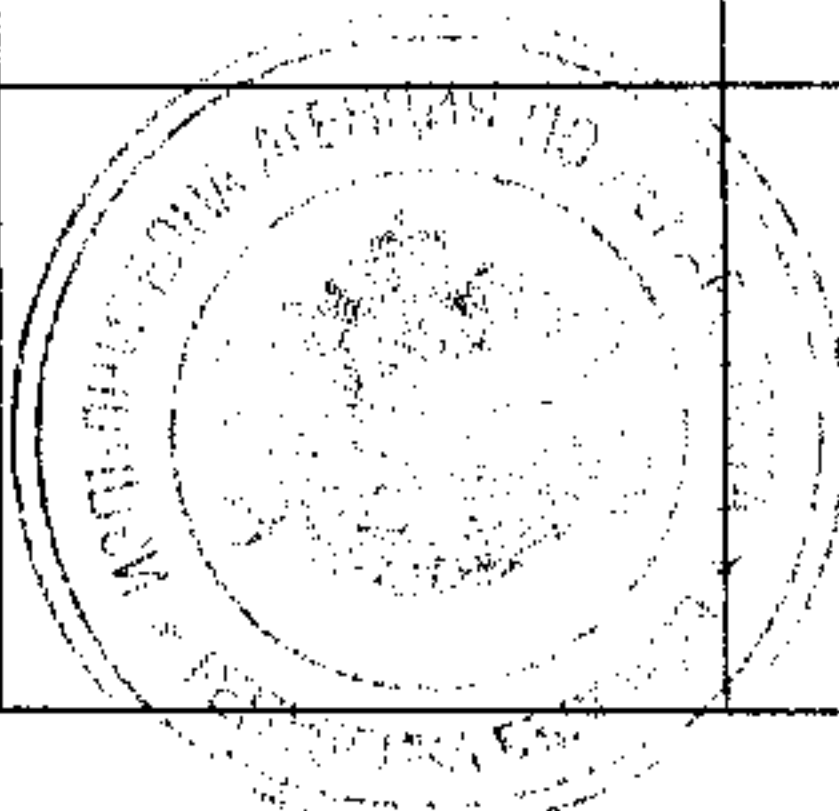
В COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи (0,6 % спрямо 0,5 %, съответно в групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК).

Нежеланите реакции настъпили по време на клиничните изпитвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 10\ 000$). При всяка системно-органична класификация, нежеланите лекарствени реакции са представени 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) (виж т. 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психиатрични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), глвоболие, 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, хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, интерстициален пневмонит



Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	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 изследванията на чернодробната функция
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), ангиоедема, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломеруло-нефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на пробив			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 последващи 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 ефекта на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства подтискащи агрегацията на тромбоцитите, изключвайки хепарин,
АТС код: B01AC04

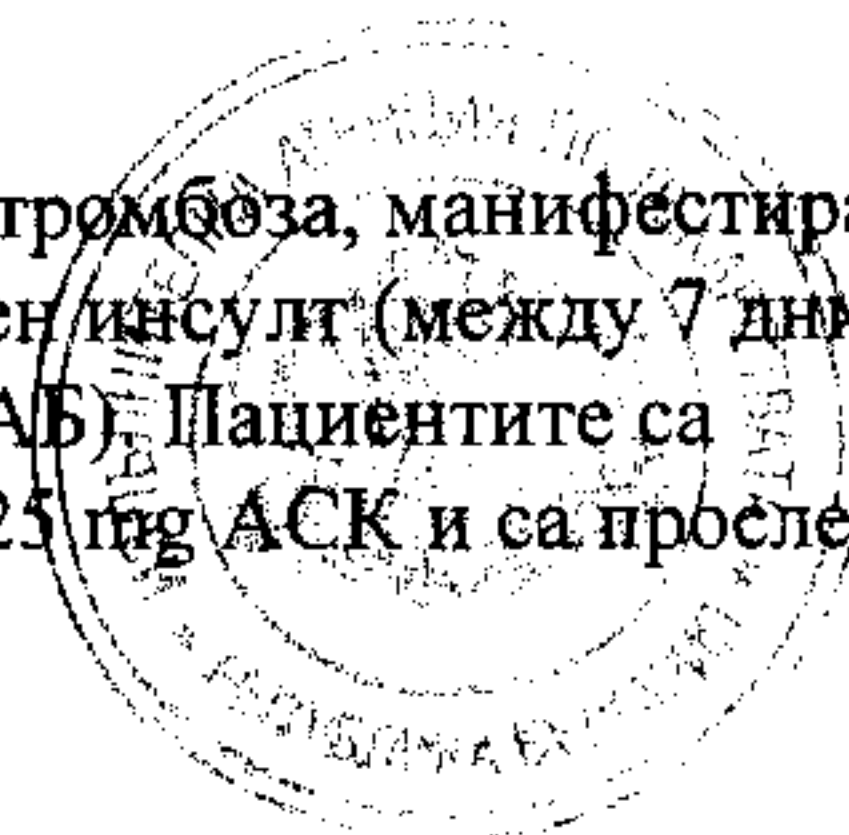
Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин П₂/У₃ комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. За да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел. Той също инхибира тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти като блокира увеличаването 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 на ден води до значително инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стабилно състояние между 3-тия и 7-мия ден. При стабилното състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с доза от 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено до 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел е оценена по време на 4 двойно-слепи изпитвания, включващи над 80 000 пациенти: 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 (MI), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Изпитването 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 за



период 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 крайна точка включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При анализа с намерение за лекуване, 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 за всеки 1 000 пациента лекувани в продължение на две години съответства на предотвратени нови исхемични инциденти при още 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6,0 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефектът 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 в изпитването само поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ползата от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаба от тази при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като в изпитването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделни подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

Остър коронарен синдром

Изпитването CURE обхваща 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец), включени в първите 24 часа от началото на най-скорошния епизод на гръдна болка или симптоми, сочещи 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 изпитването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и лечение с гликопротеин IIb/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин е приложен 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 (CV) смърт, миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата, лекувана с клопидогрел, и 719 (11,4 %) в групата, лекувана с плацебо, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10 % - 28 %; $p = 0,00009$) в групата, лекувана с клопидогрел, (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 коронарен артериален байпас (CABG)). Новите сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) 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 интервалите на изпитването по месеци 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12. След третия месец на лечението, благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (виж т. 4.4).

Употребата на клопидогрел в изпитването CURE е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и гликопротеин IIb/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 групата лекувана с клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в групата лекувана с плацебо, редукция на относителния риск с 14 % (95 % CI: 6 %-21 %, p = 0,0005) в групата лекувана с клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно статистически значителното понижение на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата лекувана с клопидогрел и 363 (5,8 %) при групата лекувана с плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализация при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (например нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, ниска до висока степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и други) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата група в изпитването CURE) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значителна RRR от 26,2 % в полза на клопидогрел за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значителна RRR от 23,9 % за допълнителната вторична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква някакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от изпитването.

Наблюдаваният благоприятен ефект на клопидогрела е независим от други спешни и продължителни сърдечно-съдови лечения (като хепарин/LMWH, гликопротеин IIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел се наблюдава независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остър MI с елевация на ST-сегмента, ефективността и безопасността на клопидогрел е била оценена в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно слепи изпитвания CLARITY и COMMIT.

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на MI със ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланирано 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 МІ 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 от болницата. Групата 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 % АСЕ 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 % намаление на вероятността 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.

Изпитването COMMIT с 2x2 факториален дизайн е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МІ с подкрепящи ЕКГ отклонения (например ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получавали 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 изписване от болницата. Допълнителните първични крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Групата е включила 27,8 % жени, 58,4 % пациенти ≥ 60 години (26 % ≥ 70 години) и 54,5 % пациенти, които са получили фибринолитици.

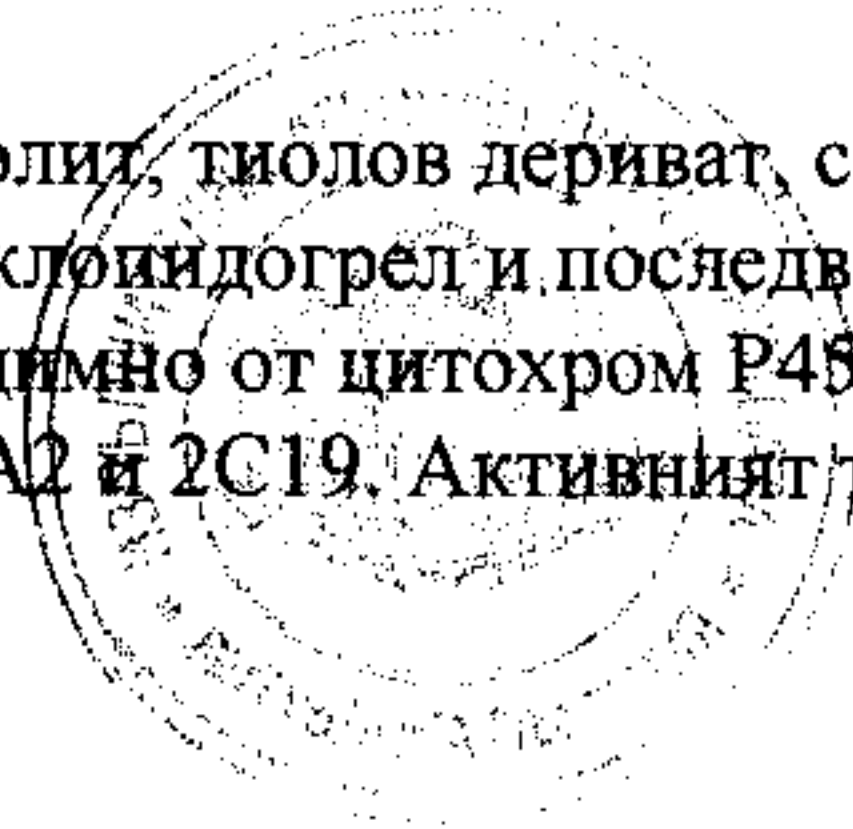
Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7 % ($p = 0,029$), и относителния риск от комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 9 % ($p = 0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно с 0,5 % и 0,9 %. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно перорално приложение на дози от 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Плазмените концентрации на изходното съединение, обаче са много ниски и под границата за количествено определяне (0,00025 mg/l) след 2 часа. Абсорбирането е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел екстензивно се метаболизира от черния дроб и основният метаболит, който не е активен, е дериват на карбоксилната киселина и представлява 85 % от циркулиращото съединение 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 Р450 изоензими 2В6 и 3А4 и в по-малка степен от 1А1, 1А2 и 2С19. Активният тиолов



метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така инхибира тромбоцитната агрегация. Този метаболит не е открит 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 ^{14}C клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите през 120 часовия интервал след приема. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

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

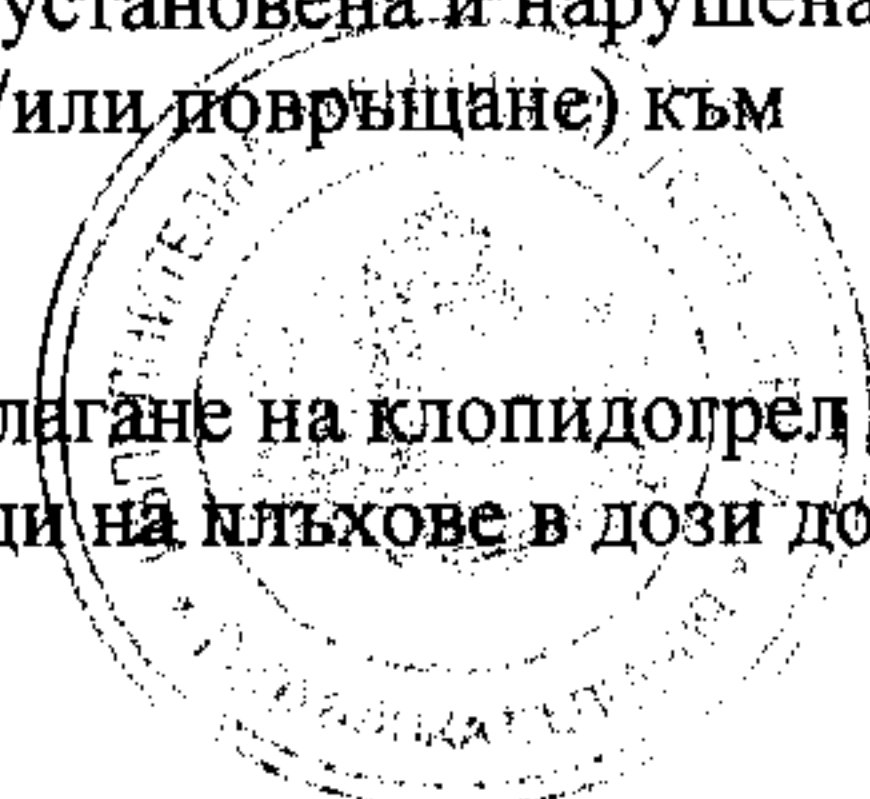
Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в изпитвания с еднократно и многократно приложение както при здрави индивиди, така и при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 mg дневно е било безопасно и с добра поносимост. Клопидогрел C_{max} както за еднократна доза, така и за стабилно състояние при пациентите с цироза е била няколко пъти по-висока отколкото при нормални 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

По време на не клинични изпитвания при плъхове и маймуни най-често наблюдаваните реакции са чернодробни промени. Те възникват при дози, представляващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg дневно, и са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при плъховете и маймуни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) към клопидогрел.

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел в продължение на 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg



дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти експозицията при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg на ден).

Клопидогрел е изпитван в множество *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност и не е показал генотоксичен ефект.

Установено е, че клопидрогел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове, клопидогрел предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с клопидогрел, маркиран с радиоактивен изотоп, показват, че изходното съединение или негови 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

Сърцевина:

микрористална целулоза, обработена със силициев диоксид:

- Целулоза, микрористална
 - Силициев диоксид, колоиден безводен
- Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Рициново масло, хидрогенирано

Обвивка:

Опадрай Y-1-7000 бял:

- Хипромелоза (E 464)
- Титанов диоксид (E 171)
- Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

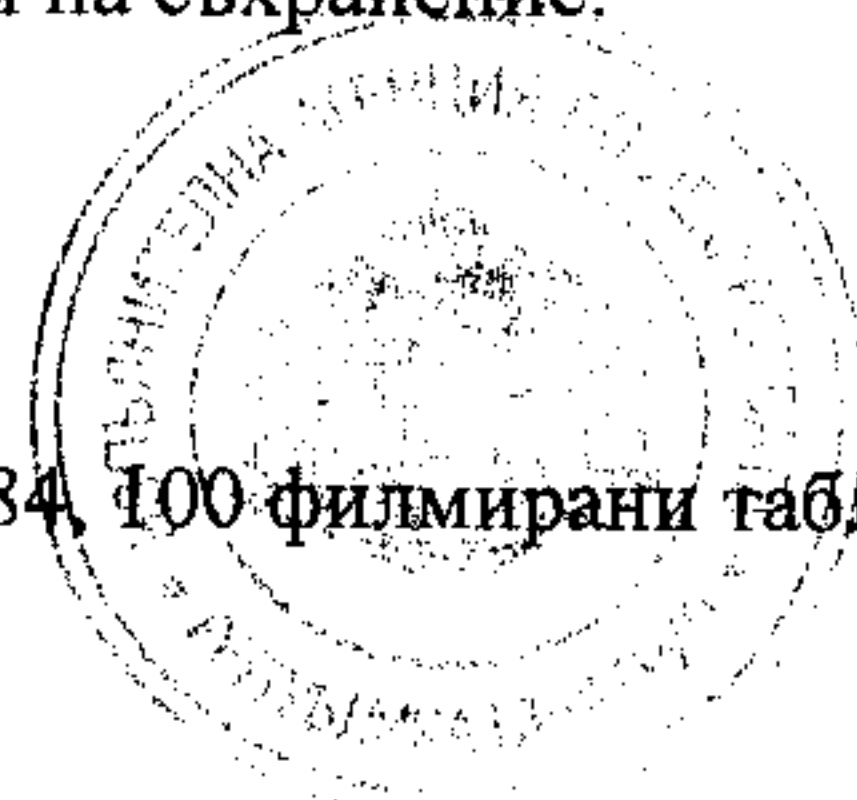
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от OPA/Al/PVdC//Al в кутия, съдържаща 28, 84, 100 филмирани таблетки.



Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jenson Pharmaceutical Services Limited
Carradine House, 237 Regents Park Road, London N3 3LF
АНГЛИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари, 2009 г.

