

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sudroc 75 mg film coated tablets  
Судрок 75 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100183
Разрешение №	П - 9066 / 16.05.2010
Одобрение №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 108,125 mg лактоза и 4 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розова, кръгла и леко изпъкнала филмирана таблетка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за предпазване от атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Пациенти с остър коронарен синдром:
  - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
  - Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

За допълнителна информация моля вижте точка 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в старческа възраст

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

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).



- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с или без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).

- **Фармакогенетика**

Статус на слаб CYP 2C19 метаболитатор е свързан с намален отговор към клопидогрел. Оптималната схема на прилагане за слаби метаболитатори все още не е определен (вж.точка 5.2).

- **Педиатрични пациенти**

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

- **Бъбречно увреждане**

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно нарушение (вж точка 4.4).

- **Чернодробно увреждане**

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж точка 4.4).

#### **4.3 Противопоказания**

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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Както и при 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, хепарин, инхибитори на г्लукопротеин Пв/Ша или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително СОХ-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди операцията. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и 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 трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).



Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични находки, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТПП е състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

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

**Фармакогенетика:** Основавайки се на литературни данни, пациентите с генетично намалена CYP2C19 функция имат по-ниска експозиция на активния метаболит на клопидогрел и понижени антитромбоцитни отговори, и обикновено показват по-висока честота на сърдечно-съдов инцидент, водещ до миокарден инфаркт, отколкото при пациенти с нормална CYP2C19 функция (вж. точка 5.2).

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично до своя активен метаболит от CYP2C19, употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и намалена клинична ефективност. Едновременната употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Въпреки че, данните за CYP2C19 инхибиране варират в класа Инхибитори на протонната помпа, клинични изпитвания, предполагат взаимодействие между клопидогрел и евентуално всички представители на този клас. Поради това едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, ако не е крайно наложителна. Няма доказателства, че други лекарства, намаляващи стомашната киселинност като H2 блокерите или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

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

Опитът е ограничен при болни с умерено чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. Затова клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2).

Судрок съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

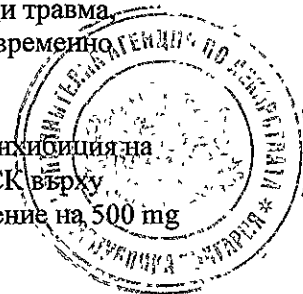
Судрок съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно разстройство и диария.

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

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

**Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори:** клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на повишен риск от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния, когато приемат едновременно глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

**Ацетилсалицилова киселина (АСК):** АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Все пак, едновременното приложение на 500 mg



АСК двукратно 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, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, едновременната им употреба става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това, клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

*Хепарин:* в клинично проучване, проведено при здрави хора, клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта на хепарина върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е имало ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

*Тромболитици:* безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. т. 4.8).

*НСПВС:* в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Все пак, поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж точка 4.4).

#### *Друго съпътстващо лечение:*

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до своя (неговия) активен метаболит, очаква се употребата на лекарства, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и до понижение в клиничната ефикасност. Едновременната употреба на лекарства, които инхибират CYP2C19 трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

#### *Инхибитори на протонната помпа*

Въпреки че данните за CYP2C19 инхибиране варират в класа Инхибитори на протонната помпа, клинични изпитвания, предполагат взаимодействие между клопидогрел и евентуално всички представители на този клас. Поради това едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа трябва да се избягва, ако не е крайно наложителна. Няма доказателства, че други лекарства, намаляващи стомашната киселинност като H<sub>2</sub> блокери или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

За проучване на възможни фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин или с атенолол и нифедипин заедно. Нещо повече, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.



Данни от проучвания върху човешки чернодробни микросоми показваха, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрел би могла да инхибира активността на Цитохром P450 2C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром P450 2C9. Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните взаимодействия на лекарствените продукти, представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижавачи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, и GP IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Поради липса на клинични данни относно експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е, като предпазна мярка, да не се използва клопидогрел по време на бременност. Проучвания при животни не показват преки или непреки увреждащи ефекти върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

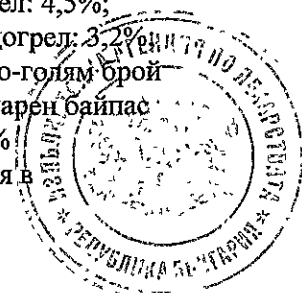
Клопидогрел не повлиява или слабо повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 9 000 пациенти лекувани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението. В CAPRIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е 1,4% при клопидогрел и 1,6% при АСК.

В CURE, честотата на случаите на масивно кървене за клопидогрел + АСК е дозо-зависима от АСК (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) както честотата на случаите на масивно кървене за плацебо+АСК (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Рискът от кървене (животозастрашаващо, масивно, слабо, други видове) намалява по време на изпитването: 0-1 месец (клопидогрел: 9,6%; плацебо: 6,6%), 1-3 месеца (клопидогрел: 4,5%; плацебо: 2,3%), 3-6 месеца (клопидогрел: 3,8%; плацебо: 1,6%), 6-9 месеца (клопидогрел: 3,2%; плацебо: 1,5%), 9-12 месеца (клопидогрел: 1,9%; плацебо 1,0%). Не е наблюдаван по-голям брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел + АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията повече от пет дни преди операцията (4,4% клопидогрел+АСК спрямо 5,3% плацебо+АСК). При пациенти, останали на терапия в



продължение на 5 дни преди коронарния байпас, честотата на случаите е била 9,6% за клопидогрел+АСК, и 6,3% за плацебо+АСК.

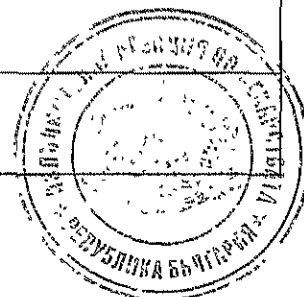
В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел + АСК (17,4%) спрямо групата на плацебо + АСК (12,9%). Честотата на масивно кървене при групите е сходна в (1,3% спрямо 1,1%, съответно при групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК). Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти,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

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

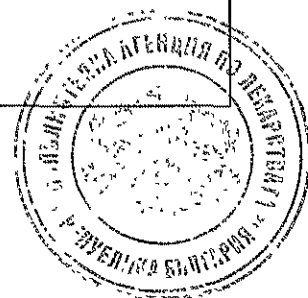
Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халоцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	



Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кръвене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретропериториална 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 чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булезен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), енгиедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска





Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		
-------------	--	---	--	--

#### 4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изкл. хепарин, АТС код: B01AC-04.

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y<sub>12</sub> рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарства, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

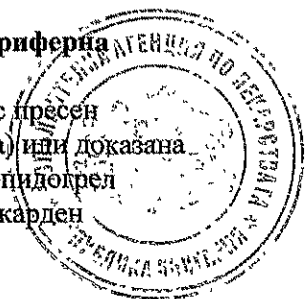
Многократно приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40% и 60%.

Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 4 двойно-слепи изпитвания, включили над 80 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

#### **Пресен миокарден инфаркт (МИ), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест**

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациента с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (< 35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от 1 до 3 години. В подгрупата с миокарден



инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При анализ на проведеното лечение, в групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7% [95 % CI: 0,2 до 16,4];  $p = 0,045$ ), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значително различие между клопидогрел (5,8%) и АСК (6,0%).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при  $p = 0,003$ ), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт (RRR = 7,3%; CI: -5,7 до 18,7) [ $p=0,258$ ]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4%; CI: -22,5 до 11,7 [ $p=0,639$ ]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите  $\leq 75$  години.

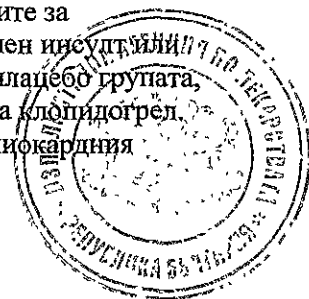
Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

### **Остър коронарен синдром**

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6%) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин. Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3%) в групата на клопидогрела и 719 (11,4%) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20% (95% CI: 10-28%;  $p = 0,00009$ ) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29% при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10% при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) са предотвратени, с редукция на относителния риск с 22% (CI: 8,6, 33,4;), 32% (CI: 12,8, 46,4), 4% (CI: -26,9, 26,7), 6% (CI: -33,5, 34,3;) и 14% (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец, благоприятният ефект наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но риска от хеморагия остава (вж. 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и GPIIb/IIIa инхибитори (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8%) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 14% (95% CI: 6%-21%,  $p = 0,0005$ ) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния



инфаркт [287 (4,6%) при групата на клопидогрел и 363 (5,8%) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МИ без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17% от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациента с начало на МИ с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен МИ преди коронарната ангиография.. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти  $\geq$  65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7%, нефибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

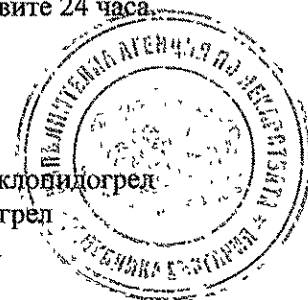
Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8% жени, 58,4% пациенти  $\geq$  60 години (26%  $\geq$  70 години) и 54,5% пациентите, които са получили фибринолитици.

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Основният пик на плазмените нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпва



приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50%, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

#### Разпределение

Клопидогрел и главният циркулиращ (неактивен) 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.

#### Метаболизъм

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *In vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един, осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг, осъществяван от множество цитохроми P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

#### Елиминиране

След перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретират в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полу-живот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

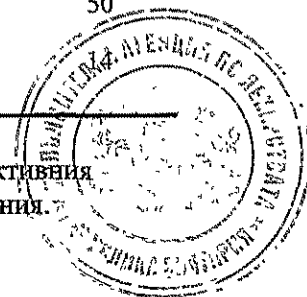
#### Фармакогенетика

Няколко полиморфни CYP450 ензима активират клопидогрел. CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел, измерени чрез анализ на *ex-vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19\*1 алелът, съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 алелите съответстват на намален метаболизъм. CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 алелите са отговорни за 85% от намалената функция при бялата раса и 99% при азиатците. Други алели, свързани с намаления метаболизъм, включват CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но те се срещат по-рядко в общата популация. Публикуваните честоти за обичайните CYP2C19 фенотипове и генотипове са отразени в таблицата по-долу.

**Фенотипна и генотипна честота на CYP2C19P**

	Честота (%)		
	Бяла раса (n=1356)	Черна раса (n=966)	Азиатци (n=573)
Екстензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Междинен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Слаб метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	

Към днешна дата влиянието на CYP2C19 генотипа върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е било оценено при 227 индивида от 7 описани проучвания.



Намаленият CYP2C19 метаболизъм при междинни и слаби метаболизатори понижава  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит с 30 – 50%, след натоварващи дози от 300 или 600 mg и поддържаща доза от 75 mg. Резултат от понижена експозиция на активния метаболит е пониска тромбоцитната инхибиция или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Според данните намалени антитромбоцитни отговори към клопидогрел са описани за междинни и слаби метаболизатори при 21 описани изпитвания, включващи 4 520 индивида. Сравнителната разлика в антитромбоцитния отговор между генотипните групи варира между проучванията в зависимост от използвания за оценка на отговора метод, но обикновено е по-голям от 30%.

Връзката между CYP2C19 генотипа и резултата от лечението с клопидогрел е оценена в анализи, последвали 2 клинични изпитвания (подпроучване CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) и 5 кохортни проучвания (общо n=6,489). В CLARITY и едно от кохортните проучвания (n=765; Trenk), честотата на сърдечносъдовите инциденти не се различава значително в зависимост от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните изпитвания (n=3,516; Collet, Sibbing, Giusti), пациентите с нарушен метаболитичен статус (общо междинен и слаб) са имали по-висока честота на сърдечносъдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболизатори. В петото кохортно изпитване (n=2,208; Simon), повишена честота на инцидентите е наблюдавана само при слаби метаболизатори.

Фармакогенетично изследване може да идентифицира генотипа свързан с вариабилност в активността на CYP2C19.

Възможно е наличието на генетични варианти на други CYP450 ензими с ефект върху способността за образуване на активния метаболит на клопидогрел.

#### Специални популации

Фармакокинетиката на активният метаболит на клопидогрел не е позната при тези специални популации.

#### *Бъбречни нарушения*

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

#### *Чернодробни нарушения*

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодродно нарушение, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходна с това наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене също е било сходно в двете групи.

#### *Раса*

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/ етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са, ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода от клиничните инциденти.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклиничните проучвания при плъхове и маймуни песоглавец най-често се установяват чернодробни промени. Те възникват при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са получавали клинична доза от 75 mg/дн. и са в резултат на ефект върху



чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от терапевтичната при хора от 75 mg/дн).

Множеството *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност показват, че клопидогрел няма такъв ефект.

Клопидогрел е проучван в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност и не е показал генотоксично действие.

Клопидогрел не влияе върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и няма тератогенен ефект върху плъхове и зайци. Когато се прилага при кърмещи плъхове предизвиква слабо забавяне на развитието на поколението. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко вкусово усещане) не може да се изключи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза, безводна

Целулоза, микрокристална

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Макрогол 6000

Рициново масло, хидрогенирано

#### Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Талк

Пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

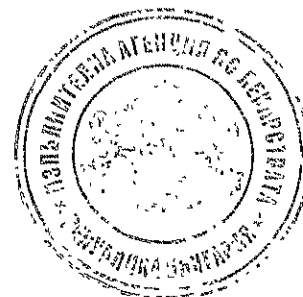
### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

### **6.5 Данни за опаковката**



Блистер ОРА/АI/PVC-АI, съдържащ 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, в кутия.

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**

Miklich Laboratorios S.L.

C/ Cuevas bajas, s/n - 23

Edificio Picasso

29004 Málaga

Испания

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

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

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**