

## Кратка характеристика на продукта

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопипег 75 mg филмирани таблетки  
Клопидогрел  
Clopipeg 75 mg Film-coated tablets  
Clopidogrel

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20100223
Разрешение № ..... П - 9222 / 31. 03. 2010
Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като клопидогрелов безилат)  
Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 2,6 mg лактоза (като лактоза монохидрат)  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Клопипег 75 mg филмирани таблетки са розови, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

- Пациенти с прекаран миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до по-малко от 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.

За допълнителна информация, 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.

- Фармакогенетика

Статусът на CYP2C19 бавни метаболитатори е свързан с понижен отговор към клопидогрел. Оптималният дозов режим за бавни метаболитатори все още се определя (виж точка 5.2).

- Педиатрични пациенти

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

- Бъбречно увреждане

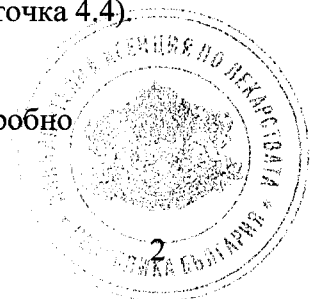
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж точка 4.4).

- Чернодробно увреждане

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

#### 4.3 Противопоказания

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Клопипег 75 mg филмирани таблетки



- 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 ефекти, веднага трябва да се вземат предвид кръвната картина и/или други подходящи изследвания в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (виж точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, 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 (ацетилсалицилова киселина), хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), 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 хирургическа интервенция. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (виж точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, приема на клопидогрел трябва да се преустанови 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и стоматолозите, 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 при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), времето на кървенето е по-продължително от обичайното, а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) 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 нарушения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТР е потенциално фатално състояние, изискващо незабавно лечение, включително плазмафереза.

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва през първите 7 дни след остър исхемичен инсулт (по-малко от 7 дни).

Фармакогенетика: По литературни данни, пациенти с генетично редуцирана активност на CYP2C19 (S-mephenytoin hydroxylase) имат по-слабо системно експониране на активния метаболит на клопидогрел и намален антиагрегантен ефект и обикновено



проявяват по-висок процент на сърдечно-съдови събития след миокарден инфаркт отколкото пациенти с нормална активност на CYP2C19 (виж точка 5.2).

Тъй като клопидогрел метаболизира до неговия активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, би следвало да намали нивото на активния метаболит на клопидогрел и респективно неговата клинична ефективност. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 не е препоръчително (виж точка 4.5 за списък на инхибитори на CYP2C19, виж също точка 5.2).

Въпреки че доказателствата за групата на инхибиторите на протонната помпа по отношение тяхната инхибираща активност на CYP2C19 варират, резултатите от клиничните проучвания показват взаимодействие между клопидогрел и може би всички лекарства от тази група. Поради тази причина едновременното прилагане на инхибитори на протонната помпа с клопидогрел не е препоръчително, освен в случаите на абсолютна необходимост.

Няма никакви доказателства, че други лекарствени продукти, потискащи стомашната киселинност като H<sub>2</sub> блокери или антиацидни средства повлияват антиагрегантната активност на клопидогрел.

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни нарушения е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел се прилага с повишено внимание (виж точка 4.2).

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

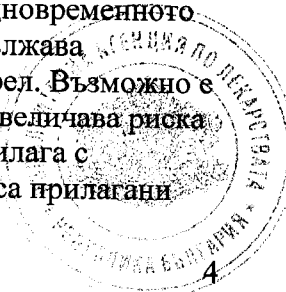
Клопидогрел съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **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 (виж точка 4.4).

*Гликопротеин IIb/IIIa инхибитори:* клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция 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 двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба следва да се прилага с повишено внимание (виж точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (виж точка 5.1).



*Хепарин:* в клинично проучване при здрави доброволци клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация индуцирано 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 (виж точка 4.4).

*Тромболитици:* безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е проучена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Въздействието върху клинично значимото кървене е било сходно с това, наблюдавано при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (виж т. 4.8.).

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):* в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. 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 метаболизира до неговия активен метаболит частично чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, би следвало да намали нивото на активния метаболит на клопидогрел и респективно неговата клинична ефективност. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които инхибират активността на CYP2C19 не е препоръчително (виж точка 4.4 и 5.2).

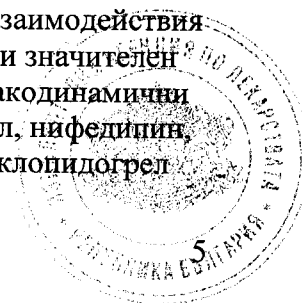
Лекарствени продукти, които потискат активността на CYP2C19 са: омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, и хлорамфеникол.

*Инхибитори на протонната помпа:*

Въпреки че доказателствата за групата на инхибиторите на протонната помпа по отношение тяхната инхибираща активност на CYP2C19 варират, резултатите от клиничните проучвания показват взаимодействие между клопидогрел и може би всички лекарства от този клас. Поради тази причина едновременното прилагане на инхибитори на протонната помпа с клопидогрел не е препоръчително, освен в случаите на абсолютна необходимост.

Няма никакви доказателства, че други лекарствени продукти, потискащи стомашната киселинност като H<sub>2</sub> блокери или антиацидни средства повлияват антиагрегантната активност на клопидогрел.

За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични изпитвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел



не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променена от едновременно прилагане с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на резорбция на клопидогрел.

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

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия 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, включително диуретици, бета блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, хормон заместваща терапия и гликопротеин 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.

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

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

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

Клопипег не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включително над 9 000 пациенти лекувани 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

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Клопипег 75 mg филмирани таблетки



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 дозозависима 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 са наблюдавани по-голям брой 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.

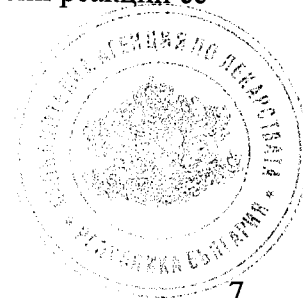
В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел + АСК (17,4%) спрямо групата на плацебо + АСК (12,9%). Честотата на масивно кървене при групите е сходна (1,3% спрямо 1,1%, съответно при групите на клопидогрел + АСК и плацебо + АСК). Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти,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

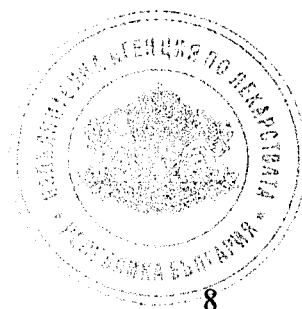
Нежелани лекарствени реакции, настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция:

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.



Системо-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. т. 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, 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			Тежка хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (hemoptysis, 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.



Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
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)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), енгиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костите				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

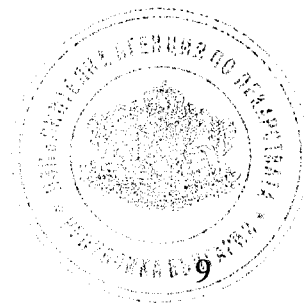
Предозирането след приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия.

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, противодействие на ефектите на клопидогрел се постига с трансфузия на тромбоцитна маса.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Клопипег 75 mg филмирани таблетки





Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин

АТС код: B01AC-04

Клопидогрел е prodrug, един от метаболитите на който има инхибираща активност върху агрегацията на тромбоцитите. Клопидогрел метаболизира чрез ензимите на CYP450, в резултат, на което се получава активния метаболит, инхибиращ тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитния му P2Y<sub>12</sub> рецептор, и последващата АДФ -медирана активация на гликопротеин IIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване тромбоцитите, подложени на влиянието на клопидогрел, остават променени до края на своя живот (приблизително 7 до 10 дни) и възстановяването на нормална тромбоцитна функция настъпва със скорост, съответстваща на скоростта на обменяне ("turnover") на тромбоцитите. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, също се инхибира чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува под влияние на ензимите на CYP450, някои от които са полиморфни или обект на инхибиране от други лекарствени вещества, не при всички пациенти би се получила задоволителна инхибиция на тромбоцитната агрегация.

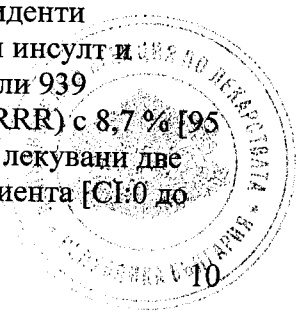
Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ - индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига steady state между 3 и 7 ден. При steady state средното ниво на инхибиране, постигнато със 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел е оценена в 4 двойно-слепи изпитвания, включващи над 80 000 пациенти: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел с плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друга стандартна терапия.

*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 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. 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 %).

При анализ на подгрупите според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефектът (достига се статистическа значимост при  $p = 0,003$ ) при пациентите с ПАБ, (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 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 анализ на подгрупите 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 намаляване на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се резорбира бързо. Средната максимална плазмена концентрация на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2 – 2,5 ng/ml след еднократна орална доза 75 mg) се наблюдава приблизително 45 минути след приемането на дозата. Резорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

### Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (98% и 94% респективно). Свързването е ненаситено *in vitro* в широк концентрационен обхват.

### Метаболизъм

Клопидогрел интензивно метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел метаболизира чрез два основни метаболитни пътя: единият опосредстван от естерази и водещ до хидролиза в негов неактивен метаболит, дериват на карбоксилната киселина (85 % от циркулиращите метаболити) и друг осъществяван посредством множество цитохроми P450. Клопидогрел първо метаболизира до междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел и чрез неговата последваща хидролиза се формира тиолов дериват, който представлява активния метаболит на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път е опосредстван от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro* се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори и по този начин инхибира агрегацията на тромбоцитите.

### Елиминиране



След перорален прием на маркиран с  $C_{14}$  клопидогрел при мъже приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % чрез фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна орална доза от 75 mg, полуживотът на клопидогрел е приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно и многократно приложение.

#### Фармакогенетика

Няколко полиморфни ензими на CYP450 участват в метаболизма на клопидогрел. CYP2C19 участва във формирането както на активния метаболит, така и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антиагрегантният ефект на активния метаболит оценен чрез *ex vivo* изпитване на антиагрегантния ефект се различават в зависимост от генотипа на CYP2C19. Алел на CYP2C19\*1 кореспондира с цялостен функционален метаболизъм докато алели на CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 кореспондират с редуциран метаболизъм. Алелите на CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 са 85% от алелите, редуциращи функцията при бялата раса и 99% при азиатците. Други алели кореспондиращи с редуцирания метаболизъм включват CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 и \*8, но те са с по-малка честота сред общата популация. Публикуваните честоти за общите фенотипове и генотипове на CYP2C19 са публикувана в следващата таблица.

#### Честота на CYP2C19 фенотипове и генотипове

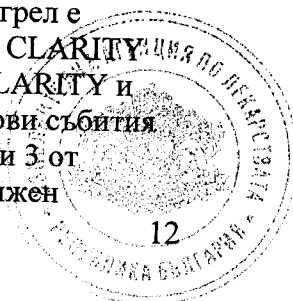
##### Честота (%)

	Бяла раса (n=1356)	Черна раса (n=966)	Жълта раса (китайци) (n=573)
Екстензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Междинен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 или *1/*3	26	29	50
Бавен метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3	2	4	14

До момента влиянието на генотипа на CYP2C19 върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е оценено върху 227 индивида от 7 докладвани проучвания. Редуцираният метаболизъм опосредстван от CYP2C19 при междинни и бавни метаболизатори понижава C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит с 30-50% след прилагане на 300 или 600 mg начални дози и 75 mg поддържащи дози. По-слабото експониране на активния метаболит е причина за слабо изразена инхибиция на агрегацията на тромбоцитите или по-висока остатъчна реактивност на тромбоцитите. Досега пониженият антиагрегационен отговор по отношение на клопидогрел при междинни и бавни метаболизатори са отразени в 21 публикувани проучвания включващи 4,520 индивида. Относителната разлика в антиагрегантния отговор между генотипните групи варира по време на изпитванията в зависимост от използвания метод за оценка на отговора, но обикновено е по-голяма от 30%.

Връзката между генотипа на CYP2C19 и резултата от лечението с клопидогрел е оценено в 2 post hoc анализа от клиничните изпитвания (субпроучвания на CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 и 5 кохортни проучвания (общо n=6,489). В CLARITY и едно от кохортните проучвания (n=765; Trenk), процентът на сърдечносъдови събития не се различават значимо в зависимост от генотипа. При TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (n=3,516; Collet, Sibbing, Giusti), пациентите с понижен

Модул 1- Административни данни и информация за предписване –  
Клопидогрел 75 mg филмирани таблетки



метаболически статус (междинни и бавни метаболити) имат по-висок процент на сърдечносъдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стент в сравнение с бързите метаболити. В петото кохортно проучване (n=2,208; Simon), повишен процент на инцидентите е наблюдаван само при бавни метаболити.

Фармакогенетичното тестване може да идентифицира генотиповете, характерни за вариационността в активността на CYP2C19.

Може да има генетични варианти на други CYP450 ензими с ефекти върху способността да образуват активния метаболит на клопидогрел.

#### *Специални популации*

Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел не е известна за тези специални популации.

#### *Бъбречни увреждания*

След многократни дневни дози от 75 mg клопидогрел при хора с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибицията на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е по-ниска (25%) от тази наблюдавана при здрави индивиди, обаче удължаването на времето на кървене е подобно на това наблюдавано при здрави хора, получаващи дневна доза 75 mg клопидогрел. В заключение клиничната поносимост е добра при всички пациенти.

#### *Чернодробни увреждания*

След многократни дневни дози от 75 mg клопидогрел за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибицията на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е подобна на тази наблюдавана при здрави индивиди. Средното удължаване на времето на кървене е също подобно в двете групи.

#### *Раси*

Преобладаване на CYP2C19 алели, които кореспондират с междинния и бавния метаболит се различават според расата /етноса (виж фармакогенетика). Налице са ограничени литературни данни за азиатската популация, за да се оцени клиничното приложение на генотипа на CYP върху клиничния изход от събитието.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклиничните изпитвания с плъхове и маймуни, при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната дневна доза от 75 mg при хора, най-често се установяват чернодробни промени, които са резултат на ефект върху чернодробните метаболитизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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



Няма доказателства за канцерогенен 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, получаващи 75 mg дневно).

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

Клопидрогел 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 основното 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

*Ядро:*

Микрокристална целулоза  
Манитол  
Хидроксипропилцелулоза  
Кросповидон (тип А)  
Лимонена киселина монохидрат  
Макрогол 6000  
Стеаринова киселина  
Талк

*Филмово покритие:*

Хипромелоза (Е464)  
Лактоза монохидрат  
Червен железен оксид (Е172)  
Триацетин (Е1518)  
Титанов диоксид (Е171)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 филмирани таблетки



В PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери или блистери в PA/AL/PVC- алуминиево фолио (Alu-Alu) опаковани в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IWA Consulting Aps  
Ølby Center 7, 1  
4600 Køge  
Дания

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

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

#### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

