

Превод от английски език

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дефрозип 75 mg филмирани таблетки

Defrozyp 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филм-таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (под формата на клопидогрел безилат) – clopidogrel (as clopidogrel besilate).

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 2,80 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали, с надпис "75" от едната страна и диаметър около 8,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за профилактика на атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с прекаран миокарден инфаркт (от преди няколко дни до преди 35 дни), исхемичен инсулт (от 7^{ия} ден до 6^{ия} месец след него) или диагностицирано 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.

- Деца

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

- Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни заболявания е ограничен (вж. точка 4.4).

- Чернодробно увреждане

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

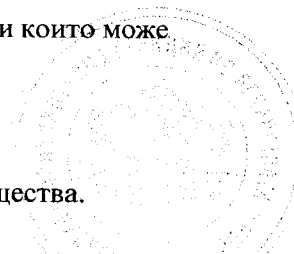
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20090573

Разрешение № 9213 / 31.03.2010

Одобрение № /



- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно кървене, например от пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради риска от кървене и нежелани хематологични ефекти, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението, незабавно трябва да се изследва пълната кръвна картина и/или да се назначат други подходящи изследвания (вж. точка 4.8). Подобно на другите антитромбоцитни лекарства, клопидогрел следва да се прилага внимателно при пациенти, които може да са изложени на риск от по-значително кървене при травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, гликопротеин Пб/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, включително Cox-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургични интервенции. Не се препоръчва едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти, тъй като може да увеличи кървенето (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антитромбоцитният ефект временно е нежелан, клопидогрел трябва да се спре 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 внимателно при пациенти, страдащи от заболявания със склонност към кървене (особено гастроинтестинални и очни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК) може да е необходимо по-дълго от обичайното време за спиране на кървенето и, че те следва да информират своя лекар за всяко необичайно (по локализация или продължителност) кървене.

Много рядко са съобщаване случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) след употреба на клопидогрел, понякога и след краткосрочно приемане. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена от неврологични симптоми, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП представлява потенциално животозастрашаващо състояние, изискващо спешно лечение, включително плазмафереза.

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

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

Дефрозип съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Ларр лактазна недостатъчност 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: не се препоръчва едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти, тъй като може да засили кървенето (вж. точка 4.4).

Гликопротеин Пб/Ша инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене при травма, хирургична

интервенция или други патологични състояния, при едновременен прием на гликопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираното инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел потенцира ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден, обаче, не повишава значително удължаването на времето на кървене, предизвикано от приема на клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно за периоди от време до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично проучване, проведено при здрави индивиди, клопидогрел не налага адаптиране на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е повлияло инхибирането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременно приложение 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 едновременното приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. точка 4.8.).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС): в клинично проучване, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултната кръвозагуба от гастроинтестиналния тракт. Поради липса на проучвания за взаимодействието с други НСПВС, обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене при комбинация с всички НСПВС. Следователно едновременното приложение на НСПВС, включително на Cox-2 инхибитори, с клопидогрел трябва да се предприема с повишено внимание (виж точка 4.4).

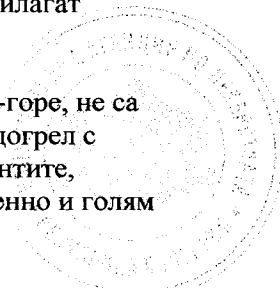
Друго съпътстващо лечение:

Проведени са редица клинични проучвания с едновременно приложение на клопидогрел и други лекарства за изучаване на възможни фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на клопидогрел с атенолол, нифедипин или заедно с атенолол и нифедипин. Още повече, че фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно му приложение с фенобарбитал, симетидин и естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин и теофилин не се промененя при едновременен прием с клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микросоми показват, че метаболитът на клопидогрела карбоксилова киселина, би могла да инхибира активността на цитохром P₄₅₀ 2C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствените продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират от цитохром P₄₅₀ 2C9. Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид могат безопасно да се прилагат заедно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, не са провеждани проучвания за взаимодействията при едновременна употреба на клопидогрел с други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел, обаче, са получавали едновременно и голям



брой други лекарства, включително диуретици, В-блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетични средства (в това число и инсулин), антиепилептични средства, и гликопротеин Пв/Ша антагонисти, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

Поради липса на клинични данни по отношение на прилагането на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е, като предпазна мярка, този лекарствен продукт да не се използва 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 клопидогрел.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не повлиява или незначително 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, в това число и над 9 000 пациенти, лекувани в продължение на 1 година или повече. Клинично значимите нежелани реакции, наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT, са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно беше сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE, независимо от възрастта, пола и расата. Има и спонтанни съобщения за нежелани реакции в допълнение към опита от клиничните проучвания.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция, както в клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често по време на първия месец от 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 с масивно кървене при пациентите на клопидогрел + АСК е зависима от дозата на АСК (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), както и честотата на случаите с масивно кървене при пациентите на 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 случаи на масивно кървене с клопидогрел + АСК през първите 7 дни след 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 лечението в продължение на 5 дни преди коронарния байпас, честотата на случаите на масивно кървене 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).

Тази характеристика се запазва сред подгрупите от пациенти, определени по началните си характеристики и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

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

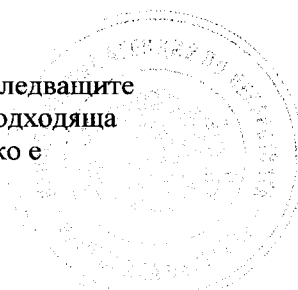
Нежеланите реакции, настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). В рамките на всяка система нежеланите 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) (вж. точка 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		Интракраниална хеморагия (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезии, 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, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия),

				бронхоспазъм, интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Кървене от стомашно-чревния тракт, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеално кървене	Стомашно-чревно и ретроперитонеално кървене с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен и лимфоцитен колит), стоматит.
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на скелетно-мускулната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в скелетно-мускулната 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			Повишена температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

Предозирането с клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения, свързани с кървенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е намерен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузията на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC04.

Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозиндифосфат (АДФ) към тромбоцитния му рецептор и последващата АДФ-медирана активация на GРШв/Ша комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. За да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел. Той инхибира и тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти, чрез блокиране на нарастването на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Клопидогрел действа чрез необратимо модифициране на тромбоцитния АДФ рецептор. 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 дневно значително инхибира АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, това инхибиране нараства прогресивно и достига равновесно състояние между 3 и 7 ден. При равновесното състояние средното ниво на инхибиция, наблюдавано при доза от 75 mg дневно, е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към изходните си стойности, обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 4 двойно-слепи проучвания, включващи над 80 000 пациента: проучването CAPRIE /сравнение между клопидогрел и АСК/ и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT /сравняващи клопидогрел с плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение/.

Пресен миокарден инфаркт (МИ), пресен 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 клопидогрел 75 mg дневно или на АСК 325 mg дневно и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт повечето от пациентите са получавали АСК през първите няколко дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на нови исхемични инциденти (комбинирана основна цел, включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смъртност) в сравнение с АСК. При анализа тип „намерение за лечение“ в групата на клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (намаляване на относителния риск с 8,7 % [95 % доверителен интервал: 0,2 до 16,4]; $p = 0,045$), което съответства на предотвратен нов исхемичен инцидент при още 10 пациента [доверителен интервал: 0 до 20] за всеки 1 000 пациента, лекувани две години. Анализът на общата смъртност като вторична крайна цел не показва значителна разлика между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според заболяването, което е причина за включване в проучването (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ), най-голяма изглежда е ползата при пациентите с ПАБ (достигаща статистическа значимост при $p = 0,003$) (особено при тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (намаляване на относителния риск = 23,7 %; доверителен интервал: 8,9 до 36,2) и по-малка (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт (намаляване на относителния риск = 7,3 %; доверителен интервал: -5,7 до 18,7) [$p=0,258$]. При пациентите, включени в изпитването единствено поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е значително по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (намаляване на относителния риск = -4 %; доверителен интервал: -22,5 до

11,7 [$p=0,639$]). В допълнение, подгруповият анализ по възраст предполага, че ползата от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-малка от тази при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като проучването CAPRIE не е било оторизирано да оценява ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в намаляването на относителния риск при отделните включени заболявания са реални или случайни.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или non-Q миокарден инфаркт) и наличието на гръдна болка или симптоми на исхемия в първите 24 часа от началото на последния остър епизод. 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 горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, $N = 6 259$) или плацебо ($N = 6 303$), и двете в комбинация с АСК (75-325 mg веднъж дневно) и друга стандартна терапия. Пациентите са лекувани за период до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и терапия с GPII/IIIa рецепторен антагонист. Хепарин е прилаган 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, съответстващи на първичната крайна цел [сърдечно-съдова смърт (СС), миокарден инфаркт (МИ) или инсулт], е 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в групата на плацебо, намаляване на относителния риск с 20 % (95 % доверителен интервал: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрел (17 % намаляване на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без поставяне на стент и 10 % при направен коронарен артериален байпас (CABG)). Настъпването на нови сърдечно-съдови инциденти (първична цел) е предотвратено, с намаляване на относителния риск с 22 % (доверителен интервал: 8,6, 33,4); 32 % (доверителен интервал: 12,8, 46,4), 4 % (доверителен интервал: -26,9, 26,7), 6 % (доверителен интервал: -33,5, 34,3;) и 14 % (доверителен интервал: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. Следователно след третия месец от лечението благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК, не нараства повече, докато рискът от кървене персистира (вж. точка 4.4).

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

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, съответстващи на допълнителната първична крайна цел (сърдечно-съдова смърт, инфаркт на миокарда, инсулт или рефрактерна исхемия), е 1 035 (16,5 %) в групата на клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в групата на плацебо, намаляване на относителния риск с 14% (95 % доверителен интервал: 6 %-21 %, $p = 0,0005$) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на статистически значимото понижаване на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6 %) в групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при пациентите на плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализация по повод нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или non-Q миокарден инфаркт с нисък до висок риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.), са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в *post-hoc* анализ при 2 172 пациенти (17 % от всички участници в CURE), на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел, сравнен с плацебо демонстрира значимо намаляване на относителния риск от 26,2% в полза на клопидогрел по отношение на допълнителната първична крайна цел (сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт,

инсулт) и също значимо намаляване на относителния риск от 23,9% по отношение на допълнителната вторична крайна цел (сърдечно-съдова смъртност, инфаркт на миокарда, инсулт или рефрактерна исхемия). Още повече, че профилът 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.

Ползите, отчетени при лечение с клопидогрел са независими от друга спешна и продължителна кардиологична терапия (като хепарин/LMWH, GРІІb/ІІІа антагонисти, липидоредуциращи лекарствени продукти, β-блокери и АСЕ инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е наблюдавана независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти, обърнали се за медицинска помощ в рамките на първите 12 часа от началото на МИ 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), фибринолитик, и когато е било подходящо - хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна цел е била появата на комбинацията от запушена артерия, свързана с инфаркта на ангиограмата преди изписването, смърт или повторен МИ преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна цел е била смъртност 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% - β-блокери, 54,7% - АСЕ инхибитори и 63% - статини.

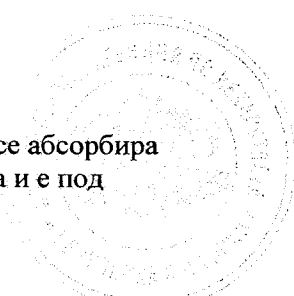
Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в групата на плацебо са достигнали до първичната крайна цел, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36% относително намаление в полза на клопидогрел (95% доверителен интервал: 24, 47%; p < 0.001), свързано основно с намаление на запушените артерии, имащи отношение към инфаркта. Тази полза е налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитично или хепариново лечение.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включвало 45 852 пациенти с начало на симптоми, подозрителни за МИ с подкрепяща патология в ЕКГ (т.е. 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) за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт от каквато и да е причина и първа поява на реинфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включвала 27,8% жени, 58,4% пациенти ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациента, при които са прилагани фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт от каквато и да е причина със 7% (p = 0,029), и относителния риск за комбинацията от реинфаркт, 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 възрастта, пола, приложението или не на фибринолитици и е наблюдавана още в първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно клопидогрел се абсорбира бързо. Плазмената концентрация на първичната субстанция, обаче, е много ниска и е под



границата за количествено определяне (0,00025 mg/l) след 2 часа. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб и основният метаболит, който не е активен, е дериват на карбоксилната киселина и представлява 85 % от циркулиращото вещество в плазмата. Максималната плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 mg/l след многократно приложение на перорални дози от 75 mg) се установява около 1 час след приема.

Клопидогрел е пролекарство. Активният метаболит - тиолов дериват - се получава чрез окислението на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Окислителното стъпало се регулира основно от цитохром P₄₅₀ изоензимите 2B6 и 3A4 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, инхибирайки по този начин тяхната агрегация. Този метаболит не се открива в плазмата.

Кинетиката на основния циркулиращ метаболит е линейна (плазмената концентрация нараства пропорционално на дозата) при дози на клопидогрел между 50 и 150 mg.

Клопидогрел и основният циркулиращ метаболит *in vitro* се свързват обратимо с човешките плазмени протеини (съответно в 98 % и в 94 %). *In vitro* свързването не зависи от степента на насищане при широки граници на концентрацията.

След перорален прием на маркиран с ¹⁴C клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % с фекалиите за 120 часов интервал след приема.

Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно, 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 нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), както и с нивата, измерени при други проучвания със здрави индивиди.

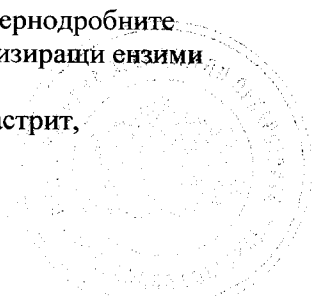
Въпреки че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%), отколкото при здрави индивиди, удължаването на кървенето е сходно с това, наблюдавано при здрави хора, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. В допълнение, клиничната поносимост е била добра при всички пациенти.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел са оценени в проучвания с еднократно и многократно приложение на клопидогрел при здрави индивиди и при пациенти с цироза (клас А или В по Child-Pugh). Десетдневното лечение с клопидогрел 75 mg дневно е било безопасно и с добра поносимост. С_{max} при прием на еднократна доза и при равновесно състояние за пациентите с цироза е била многократно по-висока, отколкото при здрави индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит и ефектът на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кървене обаче, са сравними за двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяваните ефекти са чернодробни изменения. Те настъпват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза от 75 mg дневно при хора и са резултат от влияние върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не се наблюдава ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При плъховете и маймуните се съобщава за нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) на клопидогрел при много високи дози.



Няма данни 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 доза от 75 mg дневно при хора).

Клопидогрел е изследван в редица *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност и не е демонстрирал такава.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Прежелатинизирано царевично нишесте,
Микрокристална целулоза,
Кросповидин Тип А,
Силициев диоксид, колоиден,
Стеаринова киселина Тип 50.

Филмово покритие:

Карнаубски восък,
Лактоза монохидрат,
Хиромелоза (E464),
Титанов диоксид (E171),
Триацетин (E1518),
Железен оксид, червен (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

23 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

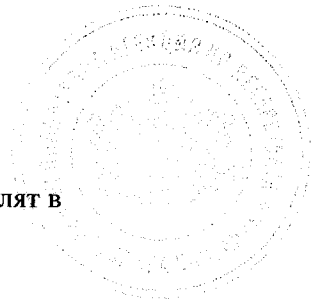
6.5 Данни за опаковката

ОРА/Алуминий/PVC/алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържаща 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 филмирани таблетки.

Възможно е не всички видове опаковки да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LABORMED PHARMA S.A.

Splaiul Independentei, Nr. 319E, sector 6, Bucuresti
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

26.06.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.02.2010 г.

