

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100331

Разрешение № П-9651/20.05.2010

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛОФРАДИК 75 mg филмирани таблетки
LOFRADYK 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа лактоза монохидрат и 2,0 mg рициново масло, хидрогенирано.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ЛОФРАДИК 75 mg филмирани таблетки са розови, кръгли, биконвексни.

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 установена периферно-съдова артериална болест.
- 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 вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и лица в старческа възраст

Клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg със 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 еднократна 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 натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години лечението с клопидогрел трябва да започне без натоварваща доза. Комбинираното лечение трябва да 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).

- Педиатрични пациенти
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши все още не са установени.
- Увредена бъбречна функция
Терапевтичният опит при пациенти с увредена бъбречна функция е ограничен (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено тежко чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Тежко увреждане на чернодробната функция.
- 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). 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, нестероидни противовъзпалителни средства, включително СОХ-2 инхибитори, хепарин, инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa или тромболитици. 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.

Съвместното 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 не е нужен, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. 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 вътречерни).

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 от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност). Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че вземат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемане на ново лекарство.

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) 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 изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Поради липса на данни, клопидогрел не се препоръчва при исхемичен инсулт (до 7-ия ден).

Терапевтичният опит при пациенти с увреждане на бъбречната функция е ограничен. Следователно при такива болни клопидогрел се прилага с повишено внимание.

Опитът е ограничен при болни с умерено тежко чернодробно заболяване, които могат да имат хеморагична диатеза. По тази причина клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при тази популация.

Пациенти с редки наследствени ензимни дефекти като непоносимост към галактоза, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa): 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 и инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (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. Съпътстващата употреба на 500 mg АСК двукратно дневно 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, съвместната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани съвместно до една година (вж. 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 предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, съвместната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на съвместното приложение на клопидогрел, фибрин или не-

фибрин 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 съместно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. т. 4.8.).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): в клинично проучване проведено при здрави доброволци, съпътстващото приложение на клопидогрел и напроксен повишава загубите на кръв при 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 съместно с повишено внимание (вж точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение: за проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи медикаменти, 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. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естрогени.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се промененя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел. Данни от проучвания върху човешки чернодробни микрозоми показваха, че карбоксиловото производно на клопидогрела би могло да инхибира активността на Цитохром Р4502С9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарства като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия Цитохром Р4502С9. Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид безопасно могат да се прилагат съместно с клопидогрел. Освен информацията за специфичните лекарствени взаимодействия представена по-горе, проучвания за специфични взаимодействия на клопидогрел и някои други често използвани лекарства 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, блокери на калциевите канали, холестерол понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства, хормоно-заместителна терапия и антагонисти на GP IIb/IIIa 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 ЛОФРАДИК.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Клопидогрел не повлиява или повлиява пренебрежимо 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 са и спонтанно съобщаваните нежелани лекарствени реакции.

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 дозазависима 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 по време на лечение 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.

Системо-органи класове	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		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовете 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, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемофтиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция		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 лабораторните

				показатели, отразяващи чернодробната функция.
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	Поява на кръвонасядания	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				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишаване на креатинина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене от мястото на инжектиране			Треска
<u>Изследвания</u>		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи хеморагични усложнения. 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, с изключение на хепарин,
АТС код: B01AC04.

Клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. За да се постигне инхибиране на тромбоцитната агрегация е необходима биотрансформация на клопидогрел. Той също инхибира тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти чрез блокиране на тромбоцитната активация от освободения АДФ. Клопидогрел действа чрез необратимо променяне на тромбоцитните рецептори за АДФ. 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 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 ефикасността на клопидогрел е била оценена в 4 двойнослепи 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 периферно-съдова 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 периферно-съдова артериална болест (ПСАБ). 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 събития поради съдов инцидент (съставна първична крайна точка, включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и 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 на 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 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПСАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПСАБ (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). При пациентите включени поради преживян наскоро миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4 %; CI: - 22,5 до 11,7). В допълнение, подгруповия анализ по отношение на възрастта установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите под 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 ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна референтна граница. 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 и антагонисти на рецептори за GPIIb/IIIa. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кръвене между групите на клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от съпътстващата 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 РТСА с или без стент и 10 % при направена CABG). Нови сърдечно-съдови събития (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 терапия с тромболитици (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и инхибитори на GPIIb/IIIa (RRR = 18,2 %; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Боят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за съставната първична крайна точка (CV смърт, MI, 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 рехоспитализация по повод на нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI 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 съставната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за съставната вторична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква някакво особено безпокойство. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрела е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, антагонисти на GPIIb/IIIa, липидо-редуциращи медикаменти, бета-блокери и ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрела 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, контролирани с плацебо двойнослепи 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=1752) или плацебо (n=1739), 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 комбинираната поява 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% АСЕ инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са отговорили на критериите за 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 начални 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 поради всякаква причина и първа поява на реинфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8% жени, 58,4% пациенти \geq 60 години (26% \geq 70 години) и 54,5% пациента, 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 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 възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

След многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. В плазмата концентрациите на изходното съединение е много ниска и 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 екстензивно се метаболизира в черния дроб и основният метаболит, който не е активен е дериват на карбоксилната киселина и представлява 85 % от циркуиращото вещество в плазмата. Максимална плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 mg/l след многократно приложение на перорални дози от 75 mg) се установява след около 1 час след приема.

Клопидогрел е изходно вещество. Активният метаболит, тиолов дериват, се получава чрез оксидация на клопидогрел до 2-оксо-клопидогрел и последваща хидролиза. Оксидативното стъпало се регулира предимно от цитохром P450 изоензими 2B6 и 3A4 и в по-малка степен от 1A1, 1A2 и 2C19. Активният тиолов метаболит, които е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, като така инхибира тяхната агрегация. Метаболитът 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 основния циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (съответно в 98 % и 94 %). *In vitro*, свързването не зависи от степента на насищане, при широки граници на концентрацията.

След перорален прием на маркиран с ^{14}C клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % във 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 увредена бъбречна функция (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 при здрави доброволци. Независимо, че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото при здрави, удължаването на кръвенето е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в проучвания с еднократно и многократно приложение при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 mg дневно е било безопасно и с добра поносимост. Стах при еднократна доза и в стационарно състояние при пациентите с цироза е била няколко пъти по-висока отколкото при здрави индивиди. Плазмените нива на основния циркулиращ метаболит и ефекта на клопидогрел върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация и времето на кръвене са сравними между двете групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които 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 същите животни 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).

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 потомството. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че непроменен клопидогрел или негови метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк (слаба токсичност) или косвен ефект (леко променено вкусово усещане) не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Манитол (E421)

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Целулоза, микрокристална с добавен силициев диоксид, колоиден безводен

Рициново масло, хидрогенирано

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Обвивка:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

титанов диоксид (E171)

триацетин

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид жълт (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 ° C.

Да не се използва след изтичане срока на годност, отбелязан на опаковката.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от PA-Al-PVC/Al фолио в картонени кутии, съдържащи 14, 28 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.
ul. Szkolna 33, 95-054 Ksawerów, Полша

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

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

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2010

