

616/78.12.01		4687/16.01.02
--------------	--	---------------

PLAVIX 75 mg film-coated tablets
ПЛАВИКС 75 мг филмирани таблетки

Clopidogrel hydrogen sulphate 97,875 mg (molar equivalent of 75 mg clopidogrel base)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки от 75 мг, розови, кръгли, биконвексни, с надпис “75” на едната страна и “1171” на другата страна.

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Намаление на честотата на клиничните изяви на атеросклеротичната болест (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, съдово обусловена смърт) при пациенти с анамнеза за симптоматично атеросклеротично заболяване изявено чрез исхемичен инсулт (между седми ден и шести месец), миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни) или установено периферно артериално заболяване.

Тази индикация се базира на резултатите от проучването CAPRIE сравняващо клопидогрел с ацетилсалицилова киселина. Умерената, но статистически достоверна разлика в полза на клопидогрел се дължи предимно на пациентите, включени в проучването поради доказано периферно артериално заболяване. За допълнителна информация виж т.4.4. и т.5.1.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

- При възрастни и в старческа възраст 75 мг еднократно дневно независимо от храненията.

- При деда и подрастващи

При лица под 18 години сигурността и ефекта не са доказани.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към активното вещество или друг компонент на медикамента.
Тежко чернодробно заболяване.
Кървене, напр. при пептична язва или интракраниална хеморагия.
Кърмене (виж т.4.6. Бременност и кърмене)

4.4 СПЕЦІАЛНІ ПРЕДУПРЕЖДЕННЯ І СПЕЦІАЛНІ ПРЕДПАЗНІ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Изследвания на кръвната картина се прави веднага, в случай на поява на клинични симптоми, като кървене или хематологични нарушения, по време на лечението (виж 4.8).

Изследване на кръвната картина се прави през първата седмица на лечението на клопидогрел с ASA, нестероидни противовъзпалителни средства, хепарин, глюкопротеин Пб/Пв инхибитори или тромболитици, както и при пациенти с



риск от кървене при травма, хирургична интервенция или други патологични състояния. Едновременното лечение с орални антикоагуланти не се препоръчва, поради риск от кървене (виж 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект не е желан, клопидогрел се спира 7 дни предварително. Клопидогрел удължава времето на кървене и се прилага с внимание при пациенти, които имат увреждания, склонни към кървене (специално гастроинтестинални и очни).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че при лечение с клопидогрел всяко кървене е по-продължително, като те от своя страна трябва да информират лекаря за всяко необичайно кървене. Преди всяка хирургична манипулация и преди започване на ново лечение пациентът трябва да уведомява лекаря или зъболекаря, че взима клопидогрел.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) може да се наблюдава по всяко време на лечението, като повечето случаи са били докладвани през първите две седмици на терапията и няколко курса на плазмафреза са необходими.

Лечението с клопидогрел не се започва в първите дни след миокарден инфаркт.

Поради липса на достатъчна информация клопидогрел не се препоръчва при нестабилна стенокардия, коронарна ангиопластика (стент), коронарен байпас и остър исхемичен инсулт (до седмия ден).

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни заболявания е ограничен, поради което при такива болни се прилага с внимание.

Опитът е ограничен при болни с умерено засягане на чернодробната функция, които могат да имат хеморагична диатеза. При тях медикамента се прилага с внимание.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Орални антикоагуланти: виж т.4.4.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори: виж 4.4

Ацетилсалицилова киселина (АСК): тя 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 мг АСК двукратно дневно за един ден не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Безопасността при продължително комбинирано лечение с АСК и клопидогрел не е доказано (виж т.4.4.).

Хепарин: клинично проучване при здрави хора показва, че клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина и не променя ефекта му върху коагулацията. От своя страна хепарин не променя ефекта на клопидогрел върху потискането на тромбоцитната агрегация. Безопасността на тази комбинация не е доказана и едновременното лечение трябва да се провежда с внимание (виж т.4.4.).



Тромболитици: безопасността от едновременно прилагане на клопидогрел, тъканен плазминоген-активатор и хепарин е изследвана при пациенти с пресен миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е сходна на тази, установена при комбинирано лечение с тъканен плазминоген-активатор, хепарин и АСК. Безопасността от комбинирано лечение с клопидогрел и тромболитични агенти не е доказано и трябва да се прилага с внимание (виж т.4.4.).

Нестероидни противовъзпалителни медикаменти: в клинично проучване проведено при здрави хора, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен увеличава окултните гастроинтестинални кръвозагуби. Поради липса на проучвания, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от кървене и с останалите медкаменти от тази група. Такова комбинирана лечение трябва да се прилага с внимание (виж т.4.4.).

Други комбинирани лечения: за проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други медикаменти са проведени значителен брой клинични проучвания. Не се установяват клинично значими фармакодинамични взаимодействия между клопидогрел и атенолол, нифедипин, и трите медикамента едновременно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, симетидин, естрогени.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променят при едновременно прилагане и на клопидогрел. Антиацидните препарати не повлияват абсорбцията на клопидогрел.

Данни от проучвания върху човешки чернодробни микrozоми показват, че карбоксиловата киселина, метаболит на клопидогрела може да инхибира активността на цитохром P4502C9. Това може да доведе до повишени плазмени нива на медикаменти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират чрез същия цитохром.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид безопасно могат да се комбинират с клопидогрел.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

- Бременност

Репродуктивните проучвания върху плъхове и зайци не установяват данни за влошаване на фертилитета увреждания на плода от клопидогрел. Липсват добре контролирани проучвания при бременни жени. Поради липсата на данни клопидогрел не се препоръчва при бременни жени.

- Кърмене

Проучванията при плъхове показват, че клопидогрел и/или неговите метаболити се екскретират през млякото. Не е известно дали медикамента се екскретира през човешкото мляко (виж т.4.3.)

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Такива ефекти не са установени.



4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Безопасността на клопидогрел е оценена при повече от 11 300 пациента, от които около 7 000 са лекувани за 1 година или повече. В обширното контролирано проучване CAPRIE 75 мг клопидогрел дневно се понася по-добре в сравнение с 325 мг АСК. Поносимостта е независима от възрастта, пола и расата. Нежеланите ефекти наблюдавани в CAPRIE са отразени по-долу.

Хеморагични нарушения: при пациенти лекувани с клопидогрел или с АСК честотата на кървене е 9,3%. Честотата на тежките хеморагии са 1,4% с клопидогрел и 1,6% с АСК. Гастроинтестинално кървене в групата с клопидогрел се наблюдава в 2%, като хоспитализация се налага в 0,7%. При пациентите на лечение с АСК тази честота е съответно 2,7% и 1,1%.

Честотата на други видове кървене е по-висок при пациентите на клопидогрел (7,3% спрямо 6,5% в групата на АСК). Честотата на тежките случаи е сходна (0,6% спрямо 0,4%). Най-често в двете групи са наблюдавани пурпура / хематоми и епистаксис. По-рядко са наблюдавани хематоми, хематурия и очни кръвоизливи (специално на конюнктивата).

Честотата на интракраниалните кръвоизливи е 0,4% при пациенти на клопидогрел и 0,5 при тези на АСК.

Хематологични: тежка неутропения ($<0,45 \times 10^9/\text{л}$) е установена при 4 пациента (0,04%) на клопидогрел и при 2 пациента (0,02%) на АСК. Двама от 9 599 болни на клопидогрел (и нито един от 9 586 болни на АСК) са достигнали до нулев брой неутрофили. В групата на клопидогрел е наблюдаван един случай на апластична анемия.

Честотата на тежка тромбоцитопения ($<80 \times 10^9/\text{л}$) е 0,2% в групата с клопидогрел и 0,1% в групата с АСК.

Гастроинтестинални: честотата на гастроинтестиналните нарушения (коремни болки, диспепсия, гастрит и констипация) е значително по-ниска при пациентите лекувани с клопидогрел, отколкото при тези с АСК (27,1% спрямо 29,8%). Допълнително броят на усложненията довели до ранно, предварително спиране на лечението в групата с клопидогрел от този в групата с АСК (3,2% спрямо 4%). Честотата на страничните ефекти оценени като клинично значими е без статистическо значимо различие (3% спрямо 3,6%). Най-често наблюдаваните нежелани ефекти в двете групи са: коремни болки, диспепсия, диария, гадене. По-рядко са описани констипация, зъбни проблеми, повръщане, флатуленция и гастрит. Честотата на диарията е значително по-голяма в групата на клопидогрел отколкото в тази с АСК (4,5% спрямо 3,4%). Честотата на тежката диария е сходна в двете групи (0,25% спрямо 0,1%). Честотата на пептичната, стомашна или дуоденална язва е 0,7% при клопидогрел и 1,2% за АСК.

Кожа и придатъци: общата честота на тези нарушения в групата с клопидогрел е значително по-висока (15,8%) в сравнение с тази с АСК (13,1%). Честотата на тежките нарушения е сходна в двете групи (0,7% спрямо 0,5%).

Значително по-голям е броят на пациентите на клопидогрел с обрив, отколкото тези на АСК (4,2% спрямо 3,5%). Повече пациенти на клопидогрел съобщават за сърбеж отколкото тези на АСК (3,3% спрямо 1,6%).



Централна и периферна нервна система: общата честота на тези нарушения (главоболие, замаяност, световъртеж и парестезии) е значително по-ниска в групата с клопидогрел в сравнение с тази с АСК (22,3% спрямо 23,8%).

Чернодробни и жлъчни разстройства: общата честота на тези нарушения е сходна в двете групи (3,5% спрямо 3,4%).

Постмаркетингов опит: Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани по време на постмаркетинговия опит. Най-често докладвания пост-маркетингов опит е кървенето. Повечето случаи са наблюдавани през първия месец от лечението.

Хеморагични нарушения: Докладвани са някои случаи с фатален изход (по-специално интракраниално, гастроинтестинално и ретроперитонеална хеморагия); също тежки случаи на пурпура, мускулно-скелетни кръвоизливи (хематроза, хематом), очни кръвоизливи (на конюнктивата, окото и ретината), епистаксис, респираторни кръвоизливи (хемоптиза, пулмонарна хеморагия), хематурия и хеморагия на рани след хирургична намеса са били наблюдавани; също така случаи на тежка хеморагия са били докладвани при пациенти, вземащи едновременно клопидогрел с ацетилсалицилова киселина, или клопидогрел с ацетилсалицилова киселина и хепарин (виж 4.4 и 4.5).

Хематологични: много редки случаи на ТТР (1/200.000 пациенти) са били докладвани. Много редки случаи на анемия, много тежка тромбоцитопения (брой на тромбоцитите ≤ 30.000), агранулоцитоза, апластична анемия и панцитопения са били наблюдавани.

Отделителната система: много редки случаи на бъбречна недостатъчност и/или увеличение на креатинина са били докладвани.

Алергични нарушения: реакции на свръхчувствителност са били докладвани: кожни реакции (петна или зачервяване, уртикария, папули, еритема мултиформ) и/или пруритис. Много редки случаи на бронхоспазм, ангиоедем, анафилактични реакции, треска, артралгия и артрит са били наблюдавани.

Други: много редки случаи на нарушения във вкусовите възприятия и объркване са били наблюдавани.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Описан е един случай на пре~~е~~дозира~~не~~ при 34 годишна жена погълната наведнъж 1 050 мг клопидогрел (еквивалентно на 14 таблетки по 75 мг). Не са наблюдавани странични ефекти. Не е приложено специално лечение и тя се е възстановила без последици.

При здрави хора след еднократен прием на 600 мг клопидогрел (8 стандартни таблетки) не са наблюдавани нежелани ефекти. Времето на кървене се удължава 1,7 пъти, което е подобно на това, което се наблюдава при терапевтична доза 75 мг дневно.

Липсва антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцити може да потисне ефектите на клопидогрел.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, изключвайки хепарин, АТС код: B01AC/04.

Клопидогрел селективно инхибира свързването на 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 неопратимо променяне на тромбоцитните АДФ рецептори. Следователно тромбоцитите, подложени на влиянието на клопидогрел остават до края на своя живот променени и възстановяването на нормална тромбоцитна функция при следващото поколение тромбоцитите.

Постоянното приемане на 75 мг дневно предизвиква необходимата инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, прогресивно нараства и достига steady-state между 3 и 7 ден. При steady-state средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 мг 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 в предотвратяването на съдови исхемични инциденти бяха оценени в слъпо сравнително проучване спрямо АСК (CAPRIE, Clopidogrel versus ASA in Patients at Risk of Ischaemic Events). Проучването включва 19 185 пациента с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (<35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказано периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 мг клопидогрел дневно или на 325 мг АСК и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след инфаркта.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнения с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1020(редукция на относителния риск с 8,7% (95%CI: 0,2 до 16,4); $p=0,045$), което съответства за всеки 1000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента (CI:0 до 20). Анализът на общата смъртност като второстепенна цел не показва значаително различие между клопидогрел(5,8%) и АСК (6%).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) изглежда се установява, че най-изразен е ефекта при пациенти с ПАБ (достига се статистическа значимост с $p=0,003$), (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 миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без това да е статистически значимо (RRR=-4%;CI:-22,5 до 11,7). Допълнително чрез субгруповия анализ се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при болните под 75 години.

Тъй като CAPRIE няма възможност да оцени ефективността в индивидуалните субгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на релативния риск при отделните състояния са реални или са в резултат на даден шанс.



5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След повтарящи се дози от 75 мг дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. В плазмата концентрациите на първичната субстанция е много ниска и под границата за количествено определяне (0,00025 мг/л) за 2 часа. Абсорбцията е едва 50%, базираща се на уринарната екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб и основният метаболит, който не е активен е дериват на карбоксиловата киселина и представлява 85% от циркулиращото вещество в плазмата. Максимална плазмена концентрация на този метаболит (приблизително 3 мг/л след повторни орални дози от 75 мг) се установява след около 1 час след приема.

Клопидогрел е промедикамент. 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, който 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 главния циркулиращ метаболит е линейна (плазмената концентрация нараства пропорционално на дозата) при дози на клопидогрел между 50 и 150 мг.

Клопидогрел и главният циркулиращ метаболит се свързват обратимо *in vitro* с човешките плазмени протеини (98%, респективно-94%). Комплексът не е разтворим *in vitro*.

След орален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50% се екскретира в урината и около 46% през фекалиите за 120 часов интервал след приема. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ метаболит е 8 часа след еднократен или многократни приеми.

След повтарящи се дози от 75 мг клопидогрел дневно плазмените нива на основния циркулиращ метаболит са по-ниски при болни с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс между 5 и 15 мл/мин) в сравнение с болни с умерено влошена бъбречна функция (креатининов клирънс между 30 и 60 мл/мин), както и с нивата измерени при други проучвания със здрави индивиди. Независимо, че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниска (25%) отколкото при здрави, удължаването на кръвенето е сходно. Клиничният толеранс е добър при всички пациенти.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на клопидогрел е оценена в проучвания с еднократен и многократен прием при пациенти с цироза (клас А или Б по Child-Pugh). Десетдневно лечение с клопидогрел 75 мг дневно е безопасно и се понася добре. Смах на еднократната доза и на steady-state на циротично болните е няколко пъти по-висока отколкото на здравите хора. 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. ПРЕКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени, при дози надвишаващи 25 пъти терапевтичната доза при хора и са резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не се установява при хора на терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози при същите животни се установяват стомашни отпадания, гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане,



Липсва карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77мг/кг дневно (съответстващо на 25-кратно по-висока доза от терапевтичната при хора).

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

Медикаментът 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 отделянето на мляко. Специфични фармакокинетични проучвания с маркиран клопидогрел показват, че първичната субстанция или нейни метаболити се екскретират в млякото, следователно пряк или косвен ефект не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Core:

Mannitol — 68.925 mg

Macrogol 6000 — 34.0 mg

Microcrystalline cellulose — 31.0 mg

Hydrogenated castor oil — 3.30 mg

Low substitue hydroxypropylcellulose — 12.9 mg

CORE MASS 248 mg

Coating:

Powder for coating suspension (Hypromellose, Lactose, Triacetin, Titanium dioxide (E 171), Red iron oxide (E 172) — 7.5 mg

Carnauba wax — traces

Film coated tablet mass — 255.5 mg

6.2. ФИЗИКО - ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са описани.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Липсват такива.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

28 таблетки в блистери (Alu/Alu и PVC/PVDC), в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат маркирани.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Не са отразени.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE,

1, rue de la Vierge

33440 Ambares,

FRANCE

и



Sanofi Winthrop Ltd., Production Division
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne NE3TT
United Kingdom

и

Sanofi Winthrop S.A.
Carretera de la Batlloria a Hostalric
KM 1,4 — 17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spain

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
SANOFI PHARMA BRISTOL — MYERS SQUIBB SNC

32/34 rue Marbeuf
75008 Paris, FRANCE

9. СТРАНИ, В КОИТО Е РЕГИСТРИРАНО ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО
EU/1/98/069/001, 15 July 1998

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА
Ноември 2001

