

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрогенфосфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина (АСК).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 102,6 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти филмирани таблетки с форма на капсула. Таблетките са с дължина 14,0 mm и широчина 6,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е показан за превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти, които вече вземат и клопидогрел, и ацетилсалицилова киселина (АСК).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е комбиниран лекарствен продукт с фиксирана доза за продължаване на лечението при:

- остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна), включително пациенти подложени на стентирание след перкутанна коронарна интервенция;
- остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмента при лекувани медикаментозно пациенти, подходящи за тромболитично лечение.

За повече информация, моля, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и старческа възраст

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva трябва да се дава като еднократна дневна доза от 75 mg/75 mg.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се използва след вече започната терапия с клопидогрел и АСК, прилагани поотделно.

- *При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна):* Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинично изпитване са в подкрепа на употребата до 12 месеца, а максимална полза се наблюдава след 3 месеца (вж. точка 5.1). Ако употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина бъде

преустановена, пациентите могат да имат полза от продължаване на лечение с един антитромбоцитен лекарствен продукт.

- При пациенти с остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмент: Лечението трябва да се започне максимално рано след започване на симптомите и да продължи най-малко четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК след тези четири седмици не е била проучена при тези условия (вж. точка 5.1). Ако употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина бъде преустановена, пациентите могат да имат полза от продължаване на лечение с един антитромбоцитен лекарствен продукт.

Ако се пропусне доза:

- До 12 часа след редовно планираното време на прием: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и след това да приемат следващата доза в редовно планираното време.
- При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат дозата в редовно планираното време и не трябва да удвояват дозата.

- Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не се препоръчва при тази популация.

- Пациенти с бъбречно увреждане

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

- Пациенти с чернодробно увреждане

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва от пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се дава със или без храна.

4.3 Противопоказания

Поради наличието и на двата компонента на лекарствения продукт,

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е противопоказан в случай на:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 2 или точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене, като пептична язва или вътречерепен кръвоизлив.

В допълнение, поради наличието на АСК, неговата употреба е противопоказана и при:

- Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и синдром на астма, ринит и назални полипи. Пациенти с предходна мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да индуцира тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Тежко бъбречно увреждане.
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риска от кървене и хематологични нежелани реакции, трябва своевременно да се прецени определяне на пълна кръвна картина и/или други подходящи изследвания, когато клинични симптоми, предполагащи кървене, се развият в хода на лечението (вж. точка 4.8). Като двоен противотромбоцитен продукт, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са с повишен риск от кървене при травма, операция по повод на други патологични състояния и при пациенти, получаващи лечение с други НСПВС, включително Cox-2 инхибитори, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или селективни инхибитори на серотониновия ъптейк (SSRI) или тромболитици. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за всякакви прояви на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни сърдечни процедури или операция. Едновременното приложение на комбинация клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като тя може да повиши интензитета на кървенето (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да уведомят лекаря и стоматолога, че приемат комбинация клопидогрел/ацетилсалицилова киселина преди планирането на всякаква операция и преди приема на всеки нов медикамент. Когато се предвижда елективна операция, необходимостта от двойно антитромбоцитно лечение трябва да се прегледа и да се вземе пред вид употребата на всеки индивидуално прилаган антитромбоцитен препарат. Ако пациентите трябва временно да прекратят приема на антитромбоцитен препарат, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да бъде прекратена 7 дни преди операция.

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина удължава времето на кървене и трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат лезии, склонни към кървене (особено стомашно-чревни и очни).

Пациентите също трябва да бъдат информирани, че ще е необходимо по-продължително време от обичайното да спре кървенето, когато приемат комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и че трябва да съобщават за необичайно кървене (място или продължителност) на своя лекар.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

За тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко след употреба на клопидогрел, понякога след кратка експозиция. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с неврологични находки, бъбречна дисфункция или повишена температура. ТТП е потенциално фатално състояние, което изисква своевременно лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

За придобита хемофилия се съобщава след употреба на клопидогрел. В случаи с потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) със или без кървене, трябва да се помисли и за придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза на придобита хемофилия трябва да бъдат лекувани от специалисти, като приемът на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да бъде прекратен.

Неотдавнашен преходен исхемичен пристъп или инсулт

При пациенти с неотдавнашен преходен исхемичен пристъп или инсулт, които са с повишен риск от рецидив на исхемичното събитие, комбинацията от АСК и клопидогрел доказано усилва основното кървене. Поради това подобно добавяне трябва да се дава с извършва внимателно извън клинични ситуации, където комбинацията е доказано благоприятна.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти, които са слаби метаболитори на CYP2C19, клопидогрел в препоръчаните дози формира по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-слаб ефект върху тромбоцитната функция. Има изследвания за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира до своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които потискат активността на ензима, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е несигурно. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 не трябва да се поощрява (вж. точка 4.5 за списък с инхибиторите на CYP2C19, вж. също точка 5.2).

Алергична кръстосана реактивност

Пациентите трябва да бъдат оценени за анамнеза на свръхчувствителност към друг тиенопирин (като клопидогрел, тиклопидин, празугрел), тъй като има съобщения за алергична кръстосана реактивност между тиенопирини (вж. точка 4.8). Пациенти с предходна свръхчувствителност и/или хематологична реакция към други тиенопирини може да са с повишен риск от проява на същата или друга реакция към друг тиенопирин. Препоръчва се внимателно наблюдаване за прояви на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопирини.

Внимание, налагащо се при АСК

- При пациенти с анамнеза за астма или алергични нарушения, тъй като те са с повишен риск за реакции на свръхчувствителност.
- При пациенти с подагра, тъй като ниски дози АСК повишават концентрацията на урати.
- При деца на възраст под 18 години съществува възможна връзка между АСК и синдром на Reye. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Стомашно-чревни (GI)

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза на пептична язва или стомашно-чревен кръвоизлив, или леки GI симптоми, тъй като това може да се дължи на стомашна язва, която може да доведе до стомашно кървене. Може да се появят нежелани лекарствени реакции от страна на GI тракт, включително стомашна болка, киселини, гадене, повръщане и GI кървене. Лекарите трябва да проявяват повишено внимание по отношение на язва и кървене, дори при отсъствие на предходни GI симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани за проявите и симптомите на нежелани лекарствени реакции от страна на GI тракт, както и какви стъпки следва да предприемат, ако такива се появят (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лап 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

Едновременното приложение на комбинация клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като тя може да повиши интензитета на кървенето (вж. точка 4.4). Макар че приложението на клопидогрел 75 mg/ден не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължително лечение с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел и варфарин повишава риска от кървене поради независимите ефекти върху хемостазата.

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва внимателно при пациенти, които получават съпровождащо инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (вж. точка 4.4).

Хепарин

В клинично проучване, проведено със здрави индивиди, клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта на хепарина върху коагулацията. Съпровождащото приложение на хепарин не променя ефекта върху потискането на тромбоцитната агрегация, индуцирано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и хепарин, водещо до повишен риск от кървене. Поради това едновременното приложение трябва да става внимателно (вж. точка 4.4).

Тромболитици

Безопасността от едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или нефибринови специфични тромболитични продукти и хепарини е оценявана при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с наблюдаваната, когато тромболитични продукти и хепарин се прилагат едновременно с АСК (вж. точка 4.8).

Безопасността на едновременното приложение на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с други тромболитични продукти не е официално установена и това трябва да се прави с повишено внимание (вж. точка 4.4).

НСПВС

В клинично проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултната стомашно-чревна кръвозагуба. Следователно съпровождащо лечение с НСПВС, включително Cox-2 инхибитори, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Експерименталните данни предполагат, че ибупрофен може да потиска ефекта на ниска доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. Ограниченията на тези данни обаче, както и несигурностите по отношение на екстраполирането на *ex vivo* данни към клиничната ситуация не позволяват да се правят твърди заключения относно редовната употреба на ибупрофен, а не съществува клинично значим ефект, който да се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

SSRI

Тъй като SSRI влияят върху активирането на тромбоцитите и повишават риска от кървене, комбинираното приложение на SSRI и клопидогрел трябва да се извършва внимателно.

Друго съпътстващо лечение с клопидогрел

Тъй като клопидогрел се метаболизира до своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които потискат активността на ензима, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е несигурно. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 не трябва да се поощрява (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Лекарствените продукти, които потискат CYP2C19, включват омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, оксакарбазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа (PPI)

Омепразол 80 mg един път дневно, прилаган или едновременно с клопидогрел, или с разлика от 12 часа между приложенията на двете лекарства, понижава експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Понижението се свързва с

39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) намалено потискане на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да даде подобно взаимодействие с клопидогрел.

Неконсистентните данни за клиничното значение на това взаимодействие между фармакокинетика (ФК)/фармакодинамика (ФД) по отношение на големи сърдечносъдови събития, се съобщават както от наблюдателни, така и от клинични проучвания. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на омепразол или езомепразол не трябва да се поощрява (вж. точка 4.4).

По-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция се наблюдава при пантопразол или лансопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са намалени с 20% (натоварваща доза) и 14% (поддържаща доза) при едновременно приложение на пантопразол 80 mg един път дневно. Това се свързва с намаление на средното потискане на тромбоцитната агрегация съответно с 15% и 11%. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага с пантопразол.

Няма данни други лекарствени продукти, които намаляват стомашната киселина, като H₂ блокери (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиациди да влияят върху антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти: Проведени са още няколко клинични проучвания с клопидогрел и други съпровождащи лекарствени продукти за проучване на потенциала за фармакодинамични и фармакокинетични (ФК) взаимодействия. Не се наблюдават значими фармакодинамични взаимодействия при прилагането на клопидогрел заедно с атенолол, нифедипин или едновременно атенолол и нифедипин. Освен това фармакокинетичната активност на клопидогрел не се повлиява значимо от съпровождащото приложение на фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиките на дигоксин или теофилин не се променят от съпровождащото приложение на клопидогрел. Антиацидите не променят размера на клопидогрелната абсорбция.

Данните от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, може да се прилагат безопасно заедно с клопидогрел.

Други съпровождащи лечения с АСК

Взаимодействия със следните лекарствени продукти се съобщават при АСК:

Урикозурици (бензбромарон, пробеницид, сулфинтиразон)

Налага се повишено внимание, тъй като АСК може да потисне ефекта на урикозуричните продукти чрез конкурентно елиминиране на пикочната киселина.

Метотрексат

Поради наличието на АСК, използването на метотрексат в дози по-високи от 20 mg/седмица трябва да става внимателно едновременно с комбинация на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина, тъй като може да потисне бъбречния клирънс на метотрексат, което да доведе до костно-мозъчна токсичност.

Други взаимодействия с АСК

Има и съобщения за взаимодействия на следните лекарствени продукти с по-високи (противовъзпалителни) дози на АСК: инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ), ацетазоламид, антиконвулсанти (фенитоин и валпроева киселина), бета блокери, диуретици и перорални хипогликемични продукти.

Други взаимодействия с клопидогрел и АСК

Повече от 30 000 пациенти са включени в клинични изпитвания с клопидогрел плюс АСК в поддържащи дози по-ниски или равни на 325 mg, като са получили съпровождащо най-разнообразни лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, продукти понижаващи холестерола, коронарни вазодилататори, антидиабетични продукти (включително инсулин), антиепилептични продукти и антагонисти на GPIIb/IIIa, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Освен информацията за взаимодействието на специфични лекарствени продукти описана по-горе, проучвания на взаимодействията между комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и някои лекарствени продукти, прилагани често при атеротромботични заболявания не са провеждани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина при бременни жени. Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва през първите два триместъра на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с клопидогрел/АСК.

Поради наличието на АСК, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина е противопоказана през третия триместър на бременността

Клопидогрел:

Тъй като липсват клинични данни за експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е да не се използва клопидогрел по време на бременност като предпазна мярка.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

АСК:

Ниски дози (до 100 mg/ден):

Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg/ден за ограничено използване по време на бременност, която налага специализирано наблюдение, изглеждат безопасни.

Дози от 100-500 mg/ден:

Няма достатъчно клиничен опит по отношение употребата на дози над 100 mg/ден до 500 mg/ден. Поради това препоръките по-долу за дози от 500 mg/ден и по-високи се отнасят и за този дозов диапазон.

Дози от 500 mg/ден и по-високи:

Потискането на простагландиновата синтеза може да има нежелан ефект върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от аборт и сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитор на простагландиновата синтеза в началото на бременността. Абсолютният риск за сърдечносъдови малформации се повишава от под 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че рискът нараства с дозата и продължителността на лечението. При животни, прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза доказано води до репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). До 24^{та} аменорейна седмица (5^{ти} месец на бременността), ацетилсалицилова киселина не трябва да се дава, освен ако не е безспорно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се използва при жена, която се опитва да забременее или до 24^{та} аменорейна седмица (5^{ти} месец на бременността), дозата трябва да се поддържа максимално ниска, а продължителността на лечението максимално кратка.

От началото на шестия месец на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза може да изложат:

- плода на:
 - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза;
- майката и новороденото в края на бременността на:
 - възможно удължаване на времето на кървене, анти-агрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - потискане на маточните контракции, водещо до забавено или продължително раждане.

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата при хора. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на клопидогрел в кърмата. АСК се екскретира в ограничени количества в кърмата при хора. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина. Клопидогрел не показва промяна на фертилитета при проучвания с животни. Не е известно дали АСК променя фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клопидогрел е оценяван за безопасност при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични изпитвания, включително над 30 000 пациенти, лекувани с клопидогрел плюс АСК, и над 9 000 пациенти лекувани в продължение на 1 или повече години. По-долу са обсъдени клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в четири основни проучвания, проучването CAPRIE (проучване сравняващо само клопидогрел с АСК) и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT (проучвания, сравняващи клопидогрел плюс АСК само с АСК). Като цяло клопидогрел 75 mg/ден е сходен с АСК 325 mg/ден в CAPRIE, независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните изпитвания, има и спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции.

Кървенето е най-честата реакция, наблюдавана както в клинични проучвания, така и в пост-маркетинговия опит, където се съобщава най-често през първия месец от лечението.

В CAPRIE, при пациенти, лекувани или с клопидогрел или с АСК, общата честота на всякакво кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е сходна за клопидогрел и АСК.

В CURE няма прекалено много случаи на кървене при клопидогрел плюс АСК до 7 дни след операция за присаждане на коронарен байпас при пациенти, които са спрели лечението повече от пет дни преди операцията. При пациенти, които остават на лечение до пет дни от операция за присаждане на байпас, честотата на това събитие е 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% за плацебо плюс АСК.

В CLARITY има общо повишение на кървенето в групата на клопидогрел плюс АСК в сравнение с групата само на АСК. Честотата на случаите с голямо кървене в двете групи е сходна. Съществува консистентност между подгрупите пациенти дефинирани по базовите характеристики и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT общата честота на случаите на нецеребрално голямо кървене е ниска и сходна и в двете групи.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани само при клопидогрел, само при АСК* или при комбинация на клопидогрел с АСК или по време на клиничните проучвания, или при спонтанни съобщения, са представени на таблицата по-долу. Тяхната честота е дефинирана при използването на следните условности: 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 ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системено-органен клас нежеланите лекарствени реакции са представени в порядък на намаляваща сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, придобита хемофилия А
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*, серумна болест, анафилактоидни реакции, утежняване на алергичните симптоми на хранителна алергия*, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност сред тиенопиридинови (като тиклопидин, празугрел) (вж. точка 4.4)*
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия*, подагра* (вж. точка 4.4)
Психични нарушения				Халюцинации, объркване
Нарушения на нервната система		Вътречерепно кървене (при някои случаи се		Смущения във вкуса

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
		съобщава за фатален изход), главоболие, парестезия, замайване		
Нарушения на очите		Очно кървене (конюнктивално, окуларно, ретиално)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	Загуба на слуха* или тинитус*
Съдови нарушения	Хематом			Тежък кръвоизлив, кръвоизлив от операционна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървене в дихателните пътища (хемоптиза, белодробен кръвоизлив), бронхоспазм, интерстициален пневмонит, некардиогенен белодробен оток с хронична употреба и в контекста на реакция на свръхчувствителност, причинена от ацетилсалицилова киселина*, еозинофилна пневмония

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения	Стомашно- чревен кръвоизлив, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, метеоризъм	Ретроперитонеален кръвоизлив	Стомашно-чревен и ретроперитонеален кръвоизлив с фатален изход, панкреатит, стомашно- дуоденална язва/перфорации*, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), симптоми* от горната част на стомашно-чревния тракт като гастралгия (вж. точка 4.4), стоматит. Нарушения на горната част на стомашно-чревния тракт (езофагит, езофагеална улцерация, перфорация, ерозивен гастрит, ерозивен дуоденит, стомашно- дуоденална язва/перфорации)*; нарушения на долната част на стомашно-чревния тракт (чревни язви на тънките черва [йеюnum и илеум] и дебелото черво [колон и ректум], колит и перфорация на червата)*; симптоми на горната част на стомашно- чревния тракт* като гастралгия (вж. точка 4.4); тези свързани с АСК GI може или не може да се свържат с кръвоизлив, и може да се проявят при всякаква доза ацетилсалицилова киселина и при пациенти със или без предупредителни симптоми или предходна анамнеза

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
				за сериозни GI събития*. Колит (включително улцеративен или лимфоцитен колит)
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, чернодробно нараняване, основно хепатоцелуларно*, хепатит, повишаване на чернодробните ензими*, абнормно функционално чернодробно изследване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кръвонасядане	Обрив, сърбеж, кожно кървене (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, плосък лишей
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Мускулно-скелетно кървене (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Остро бъбречно увреждане (особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, сърдечна декомпенсация, нефритен синдром или съпровождащо лечение с диуретици)*, гломерулонефрит, повишен кръвен креатинин
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене в мястото на пунктиране			Повишена температура
Изследвания		Удължено време на кървене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

* Информация от съобщения в публикации за АСК („с неизвестна честота“).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране при комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел: Предозиране след приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последвали усложнения свързани с кървене. Ако се наблюдават трябва да се прецени прилагането на подходящо лечение.

Не е открит антидот за фармакологичната активност на клопидогрел. Ако се налага своевременно коригиране на времето на кървене, ефектът на клопидогрел може да бъде неутрализиран с преливане на тромбоцити.

АСК: Следните симптоми са свързани с умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, обриване и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация се появяват сериозни смущения в алкално-киселинното равновесие. Началната хипервентилация води до респираторна алкалоза. След това се появява респираторна ацидоза в резултат на потискащия ефект върху дихателния център. Появява се и метаболитна ацидоза поради наличие на салицилати. Поради това, че деца, новородени и кърмачета често се

наблюдават едва в последната фаза на интоксикация, те обикновено вече са достигнали стадия на ацидоза.

Може да се развият и следните симптоми: хипертермия и перспирация, водеща до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечносъдов колапс и респираторен арест. Леталната доза ацетилсалицилова киселина е 25-30 g. Плазмена концентрация на салицилати над 300 mg/l (1,67 mmol/l) е суспектна за интоксикация.

Некардиогенен белодробен оток може да се развие при остро и хронично предозиране на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8).

Ако се погълне токсична доза, приемането в болница е наложително. При умерена интоксикация може да се направи опит за индуциране на повръщане; ако е неуспешен, показано е провеждането на стомашен лаваж. След това се прилагат активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol натриев бикарбонат за 3 часа) при мониториране на pH на урината. Хемодиализата е предпочитан метод на лечение при тежка интоксикация. Останалите прояви на интоксикация се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC30.

Механизъм на действие

Клопидогрел е промедикамент, като един от неговите метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите, за да се продуцира активен метаболит, който потиска тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно потиска свързването на аденозин дифосфат (АДФ) с неговия тромбоцитен рецептор P2Y₁₂ и последвалото АДФ-медирано активиране на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, с което потиска тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, експонираните тромбоцити са засегнати за останалата част от своя жизнен цикъл (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на тромбоцитната функция се проявява с бързина, която съответства на тромбоцитния цикъл. Тромбоцитна агрегация, индуцирана от агонисти различни от АДФ, се потиска и чрез блокиране на ускорението на тромбоцитното активиране от освободения АДФ.

Тъй като активния метаболит се формира от CYP450 ензими, някои от които са полиморфни или се потискат от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватно тромбоцитно потискане.

Фармакодинамични ефекти

Многократните дози клопидогрел 75 mg на ден предизвикват значително потискане на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация още от първия ден; това нараства прогресивно и достига равновесно състояние между ден 3 и ден 7. В равновесно състояние, средното ниво на потискане, наблюдавано при доза от 75 mg на ден, е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към базови стойности, обикновено до 5 дни след спиране на лечението.

Ацетилсалициловата киселина потиска тромбоцитната агрегация чрез необратимо потискане на простагландин циклооксигеназата и така потиска генерирането на тромбоксан A₂, индуктор на тромбоцитната агрегация и вазоконстрикция. Този ефект продължава докато трае жизнения цикъл на тромбоцитите.

Експерименталните данни предполагат, че ибупрофен може да потиска ефекта на ниска доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, където единична доза ибупрофен 400 mg се приема до 8 часа преди или до 30 минути след приложението на аспирин (доза 81 mg), се развива понижен ефект на АСК върху формирането на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Ограниченията на тези данни обаче, както и несигурностите по отношение на екстраполирането на *ex vivo* данни към клинична ситуация, не позволяват да се правят твърди заключения относно редовната употреба на ибупрофен, а не съществува клинично значим ефект, който да се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел плюс АСК са оценени в три двойно-слепи проучвания с над 61 900 пациенти: проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел плюс АСК само с АСК, като и двете лечения се дават в комбинация с друго стандартно лечение.

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-вълна), като се развива до 24 часа след началото на последния епизод на гръдна болка или симптоми съответстващи на исхемия. Пациентите трябва да имат или ЕКГ промени, съвместими с нова исхемия, или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T най-малко два пъти горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвани от 75 mg/ден, N=6 259) плюс АСК (75-325 mg един път дневно) или само АСК (N=6 303), (75-325 mg един път дневно) и други стандартни лечения. Пациентите са лекувани до една година. В CURE, 823 пациенти (6,6%) получават съпровождащо терапия с GIIb/IIIa рецепторен антагонист. Хепарини се прилагат при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел плюс АСК и само АСК не се повлиява значително от съпровождащото лечение с хепарин.

Броят на пациентите с първична крайна точка [сърдечносъдова (CV) смърт, миокарден инфаркт (MI) или инсулт] е 582 (9,3%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 719 (11,4%) в групата на АСК, относително понижение на риска (RRR) с 20% (95% CI от 10%-28%; p=0,00009) за групата на клопидогрел плюс АСК [17% понижение на относителния риск, когато пациентите са лекувани консервативно, 29% когато са подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% когато им е направен байпас на коронарна артерия с присадка (CABG)]. Нови сърдечносъдови събития (първична крайна точка) са предотвратени, при относителни понижения на риска от 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 в интервалите на проучването 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месеца. Така след 3 месеца лечение благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел плюс АСК повече не нараства, докато рискът от кръвоизлив се задържа (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE се свързва с намаление на потребността от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и инхибитори на GIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят пациенти с ко-първична крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 1 187 (18,8%) в групата на АСК, относително понижение на риска с 14% (95% CI 6%-21%, p=0,0005) за групата клопидогрел плюс АСК. Благоприятният ефект се обуславя най-вече от статистически значимото понижение

на честотата на МІ [287 (4,6%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 363 (5,8%) в групата на АСК]. Не се наблюдава ефект върху честотата на взаимовръзката при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в популациите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МІ без Q-вълна, рискови нива от нисък към висок, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) съответстват на резултатите от първичния анализ. В частност, при пост-хок анализ на 2 172 пациенти (17% от общата популация в CURE), на които е бил сменен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел в сравнение с плацебо показва значителен RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, МІ, инсулт) и значителен RRR от 23,9% за втората ко-първична крайна точка (CV смърт, МІ, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не дава основание за някакво значително притеснение. Така резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от изпитването.

При пациенти с остър МІ с елевация на ST сегмента, безопасността и ефикасността на клопидогрел са оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, CLARITY и COMMIT.

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациенти, явили се до 12 часа след началото на МІ с елевация на ST и планирани за тромболитична терапия. Пациентите получават клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) плюс АСК или само АСК (n=1 739), (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен продукт и когато е уместно, хепарин. Пациентите са проследени 30 дни. Първичната крайна точка е появата на съставна, включваща запушена, свързана с инфаркта артерия на ангиограма преди изписването, или смърт или рецидивиращ МІ преди коронарна ангиография. За пациенти, на които не е направена ангиография, първичната крайна точка е смърт или рецидив на миокардния инфаркт на ден 8 или при изписване от болница. Пациентната популация включва 19,7% жени и 29,2% пациенти на възраст ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите получават фибринолитици (фибрино специфични: 68,7%, нефибрино специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента от пациентите (15,0%) от групата на клопидогрел плюс АСК и 21,7% в групата, лекувана само с АСК, достигат първична крайна точка, което представлява абсолютно понижение с 6,7% и 36% намаление на риска в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), основно във връзка с намаляването на запушени свързани с инфаркта артерии. Този благоприятен ефект е консистентен за всички предварително определени подгрупи, включващи възрастта и пола на пациента, локализацията на инфаркта и вида на използвания фибринолитик или хепарин.

Факториалният дизайн 2x2 на изпитването COMMIT включва 45 852 пациенти с 24 часа от началото на симптомите на suspekten МІ с поддържащи ЕКГ аномалии (т.е. елевация на ST, депресия на ST или ляв бедрен блок). Пациентите получават клопидогрел (75 mg/ден (n=22 961) плюс АСК (162 mg/ден) или само АСК (162 mg/ден) (n=22 891), за 28 дни или до изписването от болницата. Ко-първичните крайни точки са смърт поради всякаква причина и първа проява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията включва 27,8% жени, 58,4% пациенти на възраст ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел плюс АСК значително намаляват относителния риск от смърт от произволна причина със 7% ($p = 0,029$), и относителния риск от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява относително понижение съответно с 0,5% и 0,9%. Този благоприятен ефект е консистентен по отношение на възраст, пол и със или без употреба на фибринолитици, като се наблюдава след най-рано 24 часа.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина във

всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на коронарна артериосклероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клопидогрел:

Абсорбция

След еднократна и многократни перорални дози 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните върхови плазмени нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) се появяват приблизително 45 минути след дозиране. Абсорбцията е най-малко 50%, на базата на уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с плазмените протеини при хора (съответно 98% и 94%). Свързването е без насищане *in vitro* при широка гама концентрации.

Биотрансформация

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един медиран от естерази и водещ до хидролиза в неговото неактивно производно на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити) и един медиран от множество цитохроми Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит води до формиране на активен метаболит, тиолово производно на клопидогрел. *In vitro*, този метаболитен път се медира от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който се изолира *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, с което потиска тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след единична натоварваща доза от 300 mg клопидогрел в сравнение с поддържащата доза от 75 mg след четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след дозиране.

Елиминиране

След перорална доза на ¹⁴C-маркиран клопидогрел при хора, приблизително 50% се екскретира в урината и приблизително 46% във фекалиите в интервала от 120 часа след дозирането. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полу-живот от приблизително 6 часа. Времето на полу-елиминиране на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след единично и повторно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 участва във формирането както на активния метаболит, така и в това на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката на активния клопидогрелов метаболит и антитромбоцитните ефекти, измерена с *ex vivo* анализ на тромбоцитната агрегация, се различава в зависимост от генотипа на CYP2C19.

CYP2C19*1 алелът съответства на напълно функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на нефункционален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са причина за повечето от нефункционалните алели при слабите метаболизатори от бялата раса (85%) и азиатската раса (99%). Други алели, свързани с отсъствието на метаболизъм или редуциран такъв, са по-редки и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с лош статус на метаболизатор има два нефункциониращи алела, както бе дефинирано по-горе. Публикуваните честоти на слаби CYP2C19 метаболизирани генотипи са приблизително 2% за бялата раса, 4% за черната раса и 14% за китайците. Има тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване на 40 здрави участници, по 10 във всяка метаболизираща група според CYP2C19 (свръхбързи, екстензивни, междинни и слаби), оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори с използване на 300 mg последвани от 75 mg/ден и 600 mg последвани от 150 mg/ден, всяко за общо 5 дни (състояние на равновесие). Не се наблюдават съществени разлики в експозицията на активния метаболит, а средно потискане на тромбоцитната агрегация (IPA) се наблюдава между свръхбързи, екстензивни и междинни метаболитизатори. При слабите метаболитизатори, експозицията на активния метаболит се понижава с 63-71% в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След 300 mg/75 mg схема на дозиране, антитромбоцитните отговори спадат при слабите метаболитизатори със средна стойност на IPA (5 μ M АДФ) от 24% (24 часа) и 37% (ден 5) в сравнение с IPA от 39% (24 часа) и 58% (ден 5) при екстензивните метаболитизатори и 37% (24 часа) и 60% (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори получат схема с 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-висока в сравнение със схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32% (24 часа) и 61% (ден 5), което е повече от това при слабите метаболитизатори получили схема 300 mg/75 mg, и подобно на другата група CYP2C19 метаболитизатори, получили схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема за дозиране на тази популация пациенти не е установена според резултатите от клиничните изпитвания.

Консистентно с тези резултати по-горе, при мета анализ, включващ 6 проучвания на третирани с клопидогрел 335 участници в състояние на равновесие, е установено, че експозицията на активния метаболит спада с 28% за междинните метаболитизатори и 72% за слаби метаболитизатори, докато потискането на тромбоцитната агрегация (5 μ M АДФ) се понижава с разликите в IPA съответно от 5,9% и 21,4% при сравнение с междинните метаболитизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничните резултати при пациенти лекувани с клопидогрел не е оценявано в проспективни, рандомизирани контролирани изпитвания. Има няколко ретроспективни анализа, обаче за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които няма генотипен резултат: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), както и няколко публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти със статус на междинни или слаби метаболитизатори е с по-висока честота на сърдечносъдови събития (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или стент тромбоза в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon), повишената честота на събитията се наблюдава само при слабите метаболитизатори в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk), не се наблюдава повишаване на честотата на събитията, наблюдавана на базата на статуса на метаболитизиране.

Нито един от тези анализи не е с адекватно определен размер на извадката за откриване на разлики в резултата при слабите метаболитизатори.

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден при участници с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), потискането на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е било по-ниско (25%) от наблюдаваното при здрави участници, обаче удължаването на времето на кървене е сходно с това наблюдавано при здрави участници,

получаващи 75 mg клопидогрел на ден. В допълнение, при всички пациенти се наблюдава добър клиничен толеранс.

Чернодробно увреждане

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, потискането на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е подобно на наблюдаваното при здрави участници. Удължаването на средното време на кървене е също сходно в двете групи.

Раса

Разпространението на CYP2C19 алелите, което води до междинно и слабо CYP2C19 метаболизиране се различава според раса/етническа принадлежност (вж. Фармакокинетика). В литературата има ограничени данни за азиатската популация, за да се направи оценка на клиничното приложение на генотипизирането на този CYP върху клиничните резултатни събития.

Ацетилсалицилова киселина (АСК):

Абсорбция

След абсорбция, АСК в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина се хидролизира до салицилова киселина с върхови плазмени нива на салициловата киселина, появяващи се до 1 час след дозирането, така че плазмените нива на АСК на практика не се откриват 1,5-3 часа след дозирането.

Разпределение

АСК се свързва слабо с плазмените протеини и видимия обем на разпределение е нисък (10 l). Нейният метаболит, салицилова киселина, се свързва във висока степен с плазмените протеини, но свързването е зависимо от концентрацията (нелинейно). При ниски концентрации (<100 микрограма/ml), приблизително 90% от салициловата киселина се свързва с албумин. Салициловата киселина е широко разпространена във всички тъкани и течности на тялото, включително централната нервна система, кърмата и феталните тъкани.

Биотрансформация и елиминиране

АСК в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина се хидролизира бързо в плазмата до салицилова киселина, с полу-живот от 0,3 до 0,4 часа за дози на АСК от 75 до 100 mg. Салициловата киселина основно се конюгира в черния дроб за формиране на салицилурична киселина, фенолов глюкоронид, ацил глюкоронид и няколко малки метаболита. Салициловата киселина в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина има плазмен полу-живот от приблизително 2 часа. Салицилатният метаболизъм е насищан се и общият телесен клирънс спада при високи серумни концентрации поради ограничената способност на черния дроб да формира както салицилурична киселина, така и фенолов глюкоронид. След токсични дози (10-20 g), плазменият полу-живот може да нарасне до над 20 часа. При високи дози АСК, елиминирането на салициловата киселина следва кинетика от нулев порядък (т.е. скоростта на елиминиране е константа по отношение на плазмената концентрация), с видим полу-живот от 6 и повече часа. Бъбречната екскреция на непромененото активно вещество зависи от pH на урината. Когато pH на урината се повиши над 6,5, бъбречният клирънс на салицилатите се повишава от <5% до >80%. След терапевтични дози, приблизително 10% се открива екскретирани в урината като салицилова киселина, 75% като салицилурична киселина, 10% фенолови и 5% ацилови глюкоронид на салициловата киселина.

На базата на фармакокинетичните и метаболитни характеристики на двете съединения, малко вероятни са клинично значими ФК взаимодействия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клопидогрел: При неклинични проучвания с плъхове и бабуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те се наблюдават в дози, представляващи най-малко 25 пъти

експозицията, наблюдавана при хора, получили клинична доза от 75 mg/ден и са следствие на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не се наблюдава ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора получили клопидогрел в терапевтични дози.

При много високи дози има съобщения и за лоша стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) на клопидогрел при плъхове и бабуни.

Няма данни за карциногенен ефект, когато клопидогрел се прилага 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове при дози до 77 mg/kg на ден (представляващи най-малко 25 пъти експозицията, наблюдавана при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg/ден).

Клопидогрел е тестван в различни *in vitro* и *in vivo* проучвания върху генотоксичността, като не показва генотоксична активност.

Установено е, че клопидогрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и не е тератогенен нито за плъхове, нито за зайци. Когато се дава на кърмещи плъхове, клопидогрел причинява леко забавяне в развитието на поколенията. Специални фармакокинетични проучвания с радиоизотопно маркиран клопидогрел показват, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради това директен ефект (лека токсичност) или индиректен ефект (отслабен вкус) не могат да бъдат изключени.

Ацетилсалицилова киселина: Проучвания с еднократна доза показват, че пероралната токсичност на АСК е ниска. Проучванията върху токсичността при многократно дозиране показват, че нива до 200 mg/kg/ден се понасят добре от плъхове; кучетата изглеждат по-чувствителни, вероятно поради високата чувствителност на това семейство към улцерогенните ефекти на НСПВС. Не се наблюдават проблеми по отношение на генотоксичност и кластогенност при АСК. Макар че няма официални проучвания върху карциногенността с АСК е доказано, че продуктът не е туморен промотър.

Данните за репродуктивната токсичност показват, че АСК е тератогенен при няколко лабораторни животни.

При животни, прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза доказано води до повишена пре- и пост-имплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновата синтеза в периода на органогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза 100 cP
Кросповидон (тип А)
Стеаринова киселина
Кроскармелоза натрий
Растително масло, хидрогенирано
Натриев лаурилсулфат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 15 cP
Полидекстроза

Титанов диоксид (E171)
Хинолин жълт алуминиев лак (E104)
Талк
Малтодекстрин
Триглицериди, средноверижни
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

След първо отваряне: 30 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий + сушител - алуминий. Опаковки с 14, 28 и 30 филмирани таблетки.
Бели HDPE бутилки и зелени полипропиленови (PP) защитени от деца капачки със сушител.
Опаковки с 30 филмирани таблетки.
Бели HDPE многослойни бутилки и зелени полипропиленови (PP) защитени от деца капачки със сушител. Опаковки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/001-005

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген фосфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина (АСК).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 117,8 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светло розови до розови филмирани таблетки с форма на капсула. Таблетките са с дължина 14,0 mm и ширина 6,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е показан за превенция на атеротромботични събития при възрастни пациенти, които вече вземат и клопидогрел, и ацетилсалицилова киселина (АСК).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е комбиниран лекарствен продукт с фиксирана доза за продължаване на лечението при:

- остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна), включително пациенти подложени на стентирание след перкутанна коронарна интервенция;
- остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмента при лекувани медикаментозно пациенти, подходящи за тромболитично лечение.

За повече информация, моля, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и старческа възраст

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva трябва да се дава като еднократна дневна доза от 75 mg/100 mg.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се използва след вече започната терапия с клопидогрел и АСК, прилагани поотделно.

- *При пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда без Q-вълна):* Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинично изпитване са в подкрепа на употребата до 12 месеца, а максимална полза се наблюдава след 3 месеца (вж. точка 5.1). Ако употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина бъде

преустановена, пациентите могат да имат полза от продължаване на лечение с един антитромбоцитен лекарствен продукт.

- При пациенти с остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмент: Лечението трябва да се започне максимално рано след започване на симптомите и да продължи най-малко четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК след тези четири седмици не е била проучена при тези условия (вж. точка 5.1). Ако употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина бъде преустановена, пациентите могат да имат полза от продължаване на лечение с един антитромбоцитен лекарствен продукт.

Ако се пропусне доза:

- До 12 часа след редовно планирания час на прием: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и след това да приемат следващата доза в редовно планирания час.
- При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат дозата в редовно планирания час и не трябва да удвояват дозата.

- Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Комбинацията от клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не се препоръчва при тази популация.

- Пациенти с бъбречно увреждане

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

- Пациенти с чернодробно увреждане

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва от пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Поради това комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се дава със или без храна.

4.3 Противопоказания

Поради наличието и на двата компонента на лекарствения продукт,

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva е противопоказан в случай на:

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 2 или точка 6.1.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене, като пептична язва или вътречерепен кръвоизлив.

В допълнение, поради наличието на АСК, неговата употреба е противопоказана и при:

- Свръхчувствителност към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и синдром на астма, ринит и назални полипи. Пациенти с предходна мастоцитоза, при които употребата на ацетилсалицилова киселина може да индуцира тежки реакции на свръхчувствителност (включително циркулаторен шок със зачервяване, хипотония, тахикардия и повръщане).
- Тежко бъбречно увреждане.
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риска от кървене и хематологични нежелани реакции, трябва своевременно да се прецени определяне на пълна кръвна картина и/или други подходящи изследвания, когато клинични симптоми, предполагащи кървене, се развият в хода на лечението (вж. точка 4.8). Като двоен противотромбоцитен продукт, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са с повишен риск от кървене при травма, операция по повод на други патологични състояния и при пациенти, получаващи лечение с други НСПВС, включително Cox-2 инхибитори, хепарин, гликопротеин IIb/IIIa инхибитори или селективни инхибитори на серотониновия ъптейк (SSRI) или тромболитици. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за всякакви прояви на кървене, включително окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни сърдечни процедури или операция. Едновременното приложение на комбинация клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като тя може да повиши интензитета на кървенето (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да уведомят лекаря и стоматолога, че приемат комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина преди планирането на всякаква операция и преди приема на всеки нов медикамент. Когато се предвижда елективна операция, необходимостта от двойно антитромбоцитно лечение трябва да се прегледа и да се вземе пред вид употребата на всеки индивидуално прилаган антитромбоцитен препарат. Ако пациентите трябва временно да прекратят приема на антитромбоцитен препарат, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да бъде прекратена 7 дни преди операция.

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина удължава времето на кървене и трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат лезии, склонни към кървене (особено стомашно-чревни и очни).

Пациентите също трябва да бъдат информирани, че ще е необходимо по-продължително време от обичайното да спре кървенето, когато приемат комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и че трябва да съобщават за необичайно кървене (място или продължителност) на своя лекар.

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

За тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се съобщава много рядко след употреба на клопидогрел, понякога след кратка експозиция. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, свързана с неврологични находки, бъбречна дисфункция или повишена температура. ТТП е потенциално фатално състояние, което изисква своевременно лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

За придобита хемофилия се съобщава след употреба на клопидогрел. В случаи с потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) със или без кървене, трябва да се помисли и за придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза на придобита хемофилия трябва да бъдат лекувани от специалисти, като приемът на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да бъде прекратен.

Неотдавнашен преходен исхемичен пристъп или инсулт

При пациенти с неотдавнашен преходен исхемичен пристъп или инсулт, които са с повишен риск от рецидив на исхемичното събитие, комбинацията от АСК и клопидогрел доказано усилва основното кървене. Поради това подобно добавяне трябва да се дава с извършва внимателно извън клинични ситуации, където комбинацията е доказано благоприятна.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти, които са слаби метаболизатори на CYP2C19, клопидогрел в препоръчаните дози формира по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-слаб ефект върху тромбоцитната функция. Има изследвания за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира до своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които потискат активността на ензима, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е несигурно. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 не трябва да се поощрява (вж. точка 4.5 за списък с инхибиторите на CYP2C19, вж. също точка 5.2).

Алергична кръстосана реактивност

Пациентите трябва да бъдат оценени за анамнеза на свръхчувствителност към друг тиенопиридин (като клопидогрел, тиклопидин, празугрел), тъй като има съобщения за алергична кръстосана реактивност между тиенопиридини (вж. точка 4.8). Пациенти с предходна свръхчувствителност и/или хематологична реакция към други тиенопиридини може да са с повишен риск от проява на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се внимателно наблюдаване за прояви на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридини.

Внимание, налагащо се при АСК

- При пациенти с анамнеза за астма или алергични нарушения, тъй като те са с повишен риск за реакции на свръхчувствителност.
- При пациенти с подагра, тъй като ниски дози АСК повишават концентрацията на урати.
- При деца на възраст под 18 години съществува възможна връзка между АСК и синдром на Reye. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Стомашно-чревни (GI)

Комбинацията от клопидогрел и ацетилсалицилова киселина трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза на пептична язва или стомашно-чревен кръвоизлив, или леки GI симптоми, тъй като това може да се дължи на стомашна язва, която може да доведе до стомашно кървене. Може да се появят нежелани лекарствени реакции от страна на GI тракт, включително стомашна болка, киселини, гадене, повръщане и GI кървене. Лекарите трябва да проявяват повишено внимание по отношение на язва и кървене, дори при отсъствие на предходни GI симптоми. Пациентите трябва да бъдат информирани за проявите и симптомите на нежелани лекарствени реакции от страна на GI тракт, както и какви стъпки следва да предприемат, ако такива се появят (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лап 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

Едновременното приложение на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като тя може да повиши интензитета на кървенето (вж. точка 4.4). Макар че приложението на клопидогрел 75 mg/ден не променя фармакокинетиката на S-варфарин или Международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължително лечение с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел и варфарин повишава риска от кървене поради независимите ефекти върху хемостазата.

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина трябва да се използва внимателно при пациенти, които получават съпровождащо инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (вж. точка 4.4).

Хепарин

В клинично проучване, проведено със здрави индивиди, клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта на хепарина върху коагулацията. Съпровождащото приложение на хепарин не променя ефекта върху потискането на тромбоцитната агрегация, индуцирано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между комбинацията на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и хепарин, водещо до повишен риск от кървене. Поради това едновременното приложение трябва да става внимателно (вж. точка 4.4).

Тромболитици

Безопасността от едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или нефибринови специфични тромболитични продукти и хепарини е оценявана при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е сходна с наблюдаваната, когато тромболитични продукти и хепарин се прилагат едновременно с АСК (вж. точка 4.8).

Безопасността на едновременното приложение на комбинацията на клопидогрел/ацетилсалицилова киселина с други тромболитични продукти не е официално установена и това трябва да се прави с повишено внимание (вж. точка 4.4).

НСПВС

В клинично проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултната стомашно-чревна кръвозагуба. Следователно съпровождащо лечение с НСПВС, включително Cox-2 инхибитори, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Експерименталните данни предполагат, че ибупрофен може да потиска ефекта на ниска доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. Ограниченията на тези данни обаче, както и несигурностите по отношение на екстраполирането на *ex vivo* данни към клиничната ситуация не позволяват да се правят твърди заключения относно редовната употреба на ибупрофен, а не съществува клинично значим ефект, който да се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен (вж. точка 5.1).

SSRI

Тъй като SSRI влияят върху активирането на тромбоцитите и повишават риска от кървене, комбинираното приложение на SSRI и клопидогрел трябва да се извършва внимателно.

Друго съпътстващо лечение с клопидогрел

Тъй като клопидогрел се метаболизира до своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които потискат активността на ензима, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е несигурно. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на силни или умерени инхибитори на CYP2C19 не трябва да се поощрява (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Лекарствените продукти, които потискат CYP2C19, включват омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, оксакарбазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа (PPI)

Омепразол 80 mg един път дневно, прилаган или едновременно с клопидогрел, или с разлика от 12 часа между приложенията на двете лекарства, понижава експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Понижението се свързва с

39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) намалено потискане на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да даде подобно взаимодействие с клопидогрел.

Неконсистентните данни за клиничното значение на това взаимодействие между фармакокинетика (ФК)/фармакодинамика (ФД) по отношение на големи сърдечносъдови събития, се съобщават както от наблюдателни, така и от клинични проучвания. Като предпазна мярка, съпровождащото приложение на омепразол или езомепразол не трябва да се поощрява (вж. точка 4.4).

По-слабо изразено понижение на метаболитната експозиция се наблюдава при пантопразол или лансопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит са намалени с 20% (натоварваща доза) и 14% (поддържаща доза) при едновременно приложение на пантопразол 80 mg един път дневно. Това се свързва с намаление на средното потискане на тромбоцитната агрегация съответно с 15% и 11%. Тези резултати показват, че клопидогрел може да се прилага с пантопразол.

Няма данни други лекарствени продукти, които намаляват стомашната киселина, като H₂ блокери (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиациди да влияят върху антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти: Проведени са още няколко клинични проучвания с клопидогрел и други съпровождащи лекарствени продукти за проучване на потенциала за фармакодинамични и фармакокинетични (ФК) взаимодействия. Не се наблюдават значими фармакодинамични взаимодействия при прилагането на клопидогрел заедно с атенолол, нифедипин или едновременно атенолол и нифедипин. Освен това фармакокинетичната активност на клопидогрел не се повлиява значимо от съпровождащото приложение на фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиките на дигоксин или теофилин не се променят от съпровождащото приложение на клопидогрел. Антиацидите не променят размера на клопидогрелната абсорбция.

Данните от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, може да се прилагат безопасно заедно с клопидогрел.

Други съпровождащи лечения с АСК

Взаимодействия със следните лекарствени продукти се съобщават при АСК:

Урикозурици (бензбромарон, пробеницид, сулфинтиразон)

Налага се повишено внимание, тъй като АСК може да потисне ефекта на урикозуричните продукти чрез конкурентно елиминиране на пикочната киселина.

Метотрексат

Поради наличието на АСК, използването на метотрексат в дози по-високи от 20 mg/седмица трябва да става внимателно едновременно с комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина, тъй като може да потисне бъбречния клирънс на метотрексат, което да доведе до костно-мозъчна токсичност.

Други взаимодействия с АСК

Има и съобщения за взаимодействия на следните лекарствени продукти с по-високи (противовъзпалителни) дози на АСК: инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ), ацетазоламид, антиконвулсанти (фенитоин и валпроева киселина), бета блокери, диуретици и перорални хипогликемични продукти.

Други взаимодействия с клопидогрел и АСК

Повече от 30 000 пациенти са включени в клинични изпитвания с клопидогрел плюс АСК в поддържащи дози по-ниски или равни на 325 mg, като са получили съпровождащо най-разнообразни лекарствени продукти, включително диуретици, бета блокери, АСЕ инхибитори, калциеви антагонисти, продукти понижаващи холестерола, коронарни вазодилататори, антидиабетични продукти (включително инсулин), антиепилептични продукти и антагонисти на GPIIb/IIIa, без данни за клинично значими нежелани взаимодействия.

Освен информацията за взаимодействието на специфични лекарствени продукти описана по-горе, проучвания на взаимодействията между комбинацията от клопидогрел/ацетилсалицилова киселина и някои лекарствени продукти, прилагани често при атеротромботични заболявания не са провеждани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина при бременни жени. Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не трябва да се използва през първите два триместъра на бременността, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с клопидогрел/АСК.

Поради наличието на АСК, комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина е противопоказана през третия триместър на бременността

Клопидогрел:

Тъй като липсват клинични данни за експозицията на клопидогрел по време на бременност, за предпочитане е да не се използва клопидогрел по време на бременност като предпазна мярка.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

АСК:

Ниски дози (до 100 mg/ден):

Клиничните проучвания показват, че дози до 100 mg/ден за ограничено използване по време на бременност, която налага специализирано наблюдение, изглеждат безопасни.

Дози от 100-500 mg/ден:

Няма достатъчно клиничен опит по отношение употребата на дози над 100 mg/ден до 500 mg/ден. Поради това препоръките по-долу за дози от 500 mg/ден и по-високи се отнасят и за този дозов диапазон.

Дози от 500 mg/ден и по-високи:

Потискането на простагландиновата синтеза може да има нежелан ефект върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от аборт и сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитор на простагландиновата синтеза в началото на бременността. Абсолютният риск за сърдечносъдови малформации се повишава от под 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че рискът нараства с дозата и продължителността на лечението. При животни, прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза доказано води до репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). До 24^{та} аменорейна седмица (5^{ти} месец на бременността), ацетилсалицилова киселина не трябва да се дава, освен ако не е безспорно необходимо. Ако ацетилсалицилова киселина се използва при жена, която се опитва да забременее или до 24^{та} аменорейна седмица (5^{ти} месец на бременността), дозата трябва да се поддържа максимално ниска, а продължителността на лечението максимално кратка.

От началото на шестия месец на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза може да изложат:

- плода на:
 - кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза;
- майката и новороденото в края на бременността на:
 - възможно удължаване на времето на кървене, анти-агрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - потискане на маточните контракции, водещо до забавено или продължително раждане.

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата при хора. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на клопидогрел в кърмата. АСК се екскретира в ограничени количества в кърмата при хора. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина. Клопидогрел не показва промяна на фертилитета при проучвания с животни. Не е известно дали АСК променя фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клопидогрел е оценяван за безопасност при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични изпитвания, включително над 30 000 пациенти, лекувани с клопидогрел плюс АСК, и над 9 000 пациенти лекувани в продължение на 1 или повече години. По-долу са обсъдени клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в четири основни проучвания, проучването CAPRIE (проучване сравняващо само клопидогрел с АСК) и проучванията CURE, CLARITY и COMMIT (проучвания, сравняващи клопидогрел плюс АСК само с АСК). Като цяло клопидогрел 75 mg/ден е сходен с АСК 325 mg/ден в CAPRIE, независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните изпитвания, има и спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции.

Кървенето е най-честата реакция, наблюдавана както в клинични проучвания, така и в пост-маркетинговия опит, където се съобщава най-често през първия месец от лечението.

В CAPRIE, при пациенти, лекувани или с клопидогрел или с АСК, общата честота на всякакво кървене е 9,3%. Честотата на тежките случаи е сходна за клопидогрел и АСК.

В CURE няма прекалено много случаи на кървене при клопидогрел плюс АСК до 7 дни след операция за присаждане на коронарен байпас при пациенти, които са спрели лечението повече от пет дни преди операцията. При пациенти, които остават на лечение до пет дни от операция за присаждане на байпас, честотата на това събитие е 9,6% за клопидогрел плюс АСК, и 6,3% за плацебо плюс АСК.

В CLARITY има общо повишение на кървенето в групата на клопидогрел плюс АСК в сравнение с групата само на АСК. Честотата на случаите с голямо кървене в двете групи е сходна. Съществува консистентност между подгрупите пациенти дефинирани по базовите характеристики и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT общата честота на случаите на нецеребрално голямо кървене е ниска и сходна и в двете групи.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани само при клопидогрел, само при АСК* или при комбинация на клопидогрел с АСК или по време на клиничните проучвания, или при спонтанни съобщения, са представени на таблицата по-долу. Тяхната честота е дефинирана при използването на следните условности: 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 ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са представени в порядък на намаляваща сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия, придобита хемофилия А
Нарушения на имунната система				Анафилактичен шок*, серумна болест, анафилактоидни реакции, утежняване на алергичните симптоми на хранителна алергия*, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност сред тиенопиридинови (като тиклопидин, празугрел) (вж. точка 4.4)*
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия*, подагра* (вж. точка 4.4)
Психични нарушения				Халюцинации, объркване
Нарушения на нервната система		Вътречерепно кървене (при някои случаи се		Смущения във вкуса

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
		съобщава за фатален изход), главоболие, парестезия, замайване		
Нарушения на очите		Очно кървене (конюнктивално, окуларно, ретиално)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	Загуба на слуха* или тинитус*
Съдови нарушения	Хематом			Тежък кръвоизлив, кръвоизлив от операционна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървене в дихателните пътища (хемоптиза, белодробен кръвоизлив), бронхоспазм, интерстициален пневмонит, некардиогенен белодробен оток с хронична употреба и в контекста на реакция на свръхчувствителност, причинена от ацетилсалицилова киселина*, еозинофилна пневмония

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Стомашно- чревни нарушения	Стомашно- чревен кръвоизлив, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, метеоризъм	Ретроперитонеален кръвоизлив	Стомашно-чревен и ретроперитонеален кръвоизлив с фатален изход, панкреатит, стомашно- дуоденална язва/перфорации*, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), симптоми* от горната част на стомашно-чревния тракт като гастралгия (вж. точка 4.4), стоматит. Нарушения на горната част на стомашно-чревния тракт (езофагит, езофагеална улцерация, перфорация, ерозивен гастрит, ерозивен дуоденит, стомашно- дуоденална язва/перфорации)*; нарушения на долната част на стомашно-чревния тракт (чревни язви на тънките черва [йеюnum и илеум] и дебелото черво [колон и ректум], колит и перфорация на червата)*; симптоми на горната част на стомашно- чревния тракт* като гастралгия (вж. точка 4.4); тези свързани с АСК GI може или не може да се свържат с кръвоизлив, и може да се проявят при всякаква доза ацетилсалицилова киселина и при пациенти със или без предупредителни симптоми или предходна анамнеза

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
				за сериозни GI събития*. Колит (включително улцеративен или лимфоцитен колит)
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, чернодробно нараняване, основно хепатоцелуларно*, хепатит, повишаване на чернодробните ензими*, абнормно функционално чернодробно изследване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кръвонасядане	Обрив, сърбеж, кожно кървене (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, плосък лишей
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Мускулно-скелетно кървене (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Остро бъбречно увреждане (особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, сърдечна декомпенсация, нефритен синдром или съпровождащо лечение с диуретици)*, гломерулонефрит, повишен кръвен креатинин
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене в мястото на пунктиране			Повишена температура
Изследвания		Удължено време на кървене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

* Информация от съобщения в публикации за АСК („с неизвестна честота“).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни за предозиране при комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина.

Клопидогрел: Предозиране след приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последвали усложнения свързани с кървене. Ако се наблюдават трябва да се прецени прилагането на подходящо лечение.

Не е открит антидот за фармакологичната активност на клопидогрел. Ако се налага своевременно коригиране на времето на кървене, ефектът на клопидогрел може да бъде неутрализиран с преливане на тромбоцити.

АСК: Следните симптоми са свързани с умерена интоксикация: замаяност, главоболие, тинитус, объркване и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация се появяват сериозни смущения в алкално-киселинното равновесие. Началната хипервентилация води до респираторна алкалоза. След това се появява респираторна ацидоза в резултат на потискащия ефект върху дихателния център. Появява се и метаболитна ацидоза поради наличие на салицилати. Поради това, че деца, новородени и кърмачета често се

наблюдават едва в последната фаза на интоксикация, те обикновено вече са достигнали стадия на ацидоза.

Може да се развият и следните симптоми: хипертермия и перспирация, водеща до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечносъдов колапс и респираторен арест. Леталната доза ацетилсалицилова киселина е 25-30 g. Плазмена концентрация на салицилати над 300 mg/l (1,67 mmol/l) е суспектна за интоксикация.

Некардиогенен белодробен оток може да се развие при остро и хронично предозиране на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.8).

Ако се погълне токсична доза, приемането в болница е наложително. При умерена интоксикация може да се направи опит за индуциране на повръщане; ако е неуспешен, показано е провеждането на стомашен лаваж. След това се прилагат активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Показано е алкализиране на урината (250 mmol натриев бикарбонат за 3 часа) при мониториране на pH на урината. Хемодиализата е предпочитан метод на лечение при тежка интоксикация. Останалите прояви на интоксикация се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на тромбоцитната агрегация, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC30.

Механизъм на действие

Клопидогрел е промедикамент, като един от неговите метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да се метаболизира от CYP450 ензимите, за да се продуцира активен метаболит, който потиска тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно потиска свързването на аденозин дифосфат (АДФ) с неговия тромбоцитен рецептор P2Y₁₂ и последвалото АДФ-медирано активиране на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, с което потиска тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, експонираните тромбоцити са засегнати за останалата част от своя жизнен цикъл (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на тромбоцитната функция се проявява с бързина, която съответства на тромбоцитния цикъл. Тромбоцитна агрегация, индуцирана от агонисти различни от АДФ, се потиска и чрез блокиране на ускорението на тромбоцитното активиране от освободения АДФ.

Тъй като активния метаболит се формира от CYP450 ензими, някои от които са полиморфни или се потискат от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватно тромбоцитно потискане.

Фармакодинамични ефекти

Многократните дози клопидогрел 75 mg на ден предизвикват значително потискане на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация още от първия ден; това нараства прогресивно и достига равновесно състояние между ден 3 и ден 7. В равновесно състояние, средното ниво на потискане, наблюдавано при доза от 75 mg на ден, е между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се връщат към базови стойности, обикновено до 5 дни след спиране на лечението.

Ацетилсалициловата киселина потиска тромбоцитната агрегация чрез необратимо потискане на простагландин циклооксигеназата и така потиска генерирането на тромбоксан A₂, индуктор на тромбоцитната агрегация и вазоконстрикция. Този ефект продължава докато трае жизнения цикъл на тромбоцитите.

Експерименталните данни предполагат, че ибупрофен може да потиска ефекта на ниска доза аспирин върху тромбоцитната агрегация, когато се прилагат едновременно. В едно проучване, където единична доза ибупрофен 400 mg се приема до 8 часа преди или до 30 минути след приложението на аспирин (доза 81 mg), се развива понижен ефект на АСК върху формирането на тромбоксан или тромбоцитната агрегация. Ограниченията на тези данни обаче, както и несигурностите по отношение на екстраполирането на *ex vivo* данни към клинична ситуация, не позволяват да се правят твърди заключения относно редовната употреба на ибупрофен, а не съществува клинично значим ефект, който да се счита за вероятен при нередовна употреба на ибупрофен.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел плюс АСК са оценени в три двойно-слепи проучвания с над 61 900 пациенти: проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел плюс АСК само с АСК, като и двете лечения се дават в комбинация с друго стандартно лечение.

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-вълна), като се развива до 24 часа след началото на последния епизод на гръдна болка или симптоми съответстващи на исхемия. Пациентите трябва да имат или ЕКГ промени, съвместими с нова исхемия, или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T най-малко два пъти горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвани от 75 mg/ден, N=6 259) плюс АСК (75-325 mg един път дневно) или само АСК (N=6 303), (75-325 mg един път дневно) и други стандартни лечения. Пациентите са лекувани до една година. В CURE, 823 пациенти (6,6%) получават съпровождащо терапия с GIIb/IIIa рецепторен антагонист. Хепарини се прилагат при повече от 90% от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел плюс АСК и само АСК не се повлиява значително от съпровождащото лечение с хепарин.

Броят на пациентите с първична крайна точка [сърдечносъдова (CV) смърт, миокарден инфаркт (MI) или инсулт] е 582 (9,3%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 719 (11,4%) в групата на АСК, относително понижение на риска (RRR) с 20% (95% CI от 10%-28%; p=0,00009) за групата на клопидогрел плюс АСК [17% понижение на относителния риск, когато пациентите са лекувани консервативно, 29% когато са подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) със или без стент и 10% когато им е направен байпас на коронарна артерия с присадка (CABG)]. Нови сърдечносъдови събития (първична крайна точка) са предотвратени, при относителни понижения на риска от 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 в интервалите на проучването 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месеца. Така след 3 месеца лечение благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел плюс АСК повече не нараства, докато рискът от кръвоизлив се задържа (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE се свързва с намаление на потребността от тромболитична терапия (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) и инхибитори на GIIb/IIIa (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят пациенти с ко-първична крайна точка (CV смърт, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 1 187 (18,8%) в групата на АСК, относително понижение на риска с 14% (95% CI 6%-21%, p=0,0005) за групата клопидогрел плюс АСК. Благоприятният ефект се обуславя най-вече от статистически значимото понижение

на честотата на МІ [287 (4,6%) в групата на клопидогрел плюс АСК и 363 (5,8%) в групата на АСК]. Не се наблюдава ефект върху честотата на взаимовръзката при нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в популациите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или МІ без Q-вълна, рискови нива от нисък към висок, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) съответстват на резултатите от първичния анализ. В частност, при пост-хок анализ на 2 172 пациенти (17% от общата популация в CURE), на които е бил сменен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел в сравнение с плацебо показва значителен RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, МІ, инсулт) и значителен RRR от 23,9% за втората ко-първична крайна точка (CV смърт, МІ, инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не дава основание за някакво значително притеснение. Така резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от изпитването.

При пациенти с остър МІ с елевация на ST сегмента, безопасността и ефикасността на клопидогрел са оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, CLARITY и COMMIT.

Изпитването CLARITY включва 3 491 пациенти, явили се до 12 часа след началото на МІ с елевация на ST и планирани за тромболитична терапия. Пациентите получават клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) плюс АСК или само АСК (n=1 739), (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен продукт и когато е уместно, хепарин. Пациентите са проследени 30 дни. Първичната крайна точка е появата на съставна, включваща запушена, свързана с инфаркта артерия на ангиограма преди изписването, или смърт или рецидивиращ МІ преди коронарна ангиография. За пациенти, на които не е направена ангиография, първичната крайна точка е смърт или рецидив на миокардния инфаркт на ден 8 или при изписване от болница. Пациентната популация включва 19,7% жени и 29,2% пациенти на възраст ≥ 65 години. Общо 99,7% от пациентите получават фибринолитици (фибрино специфични: 68,7%, нефибрино специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% ACE инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента от пациентите (15,0%) от групата на клопидогрел плюс АСК и 21,7% в групата, лекувана само с АСК, достигат първична крайна точка, което представлява абсолютно понижение с 6,7% и 36% намаление на риска в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), основно във връзка с намаляването на запушени свързани с инфаркта артерии. Този благоприятен ефект е консистентен за всички предварително определени подгрупи, включващи възрастта и пола на пациента, локализацията на инфаркта и вида на използвания фибринолитик или хепарин.

Факториалният дизайн 2x2 на изпитването COMMIT включва 45 852 пациенти с 24 часа от началото на симптомите на suspekten МІ с поддържащи ЕКГ аномалии (т.е. елевация на ST, депресия на ST или ляв бедрен блок). Пациентите получават клопидогрел (75 mg/ден (n=22 961) плюс АСК (162 mg/ден) или само АСК (162 mg/ден) (n=22 891), за 28 дни или до изписването от болницата. Ко-първичните крайни точки са смърт поради всякаква причина и първа проява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Популацията включва 27,8% жени, 58,4% пациенти на възраст ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% пациенти, които са получавали фибринолитици.

Клопидогрел плюс АСК значително намаляват относителния риск от смърт от произволна причина със 7% ($p = 0,029$), и относителния риск от повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p = 0,002$), което представлява относително понижение съответно с 0,5% и 0,9%. Този благоприятен ефект е консистентен по отношение на възраст, пол и със или без употреба на фибринолитици, като се наблюдава след най-рано 24 часа.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина във

всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на коронарна артериосклероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Клопидогрел:

Абсорбция

След еднократна и многократни перорални дози 75 mg на ден, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните върхови плазмени нива на непроменен клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) се появяват приблизително 45 минути след дозиране. Абсорбцията е най-малко 50%, на базата на уринарна екскреция на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

Клопидогрел и основният циркулиращ (неактивен) метаболит се свързват обратимо *in vitro* с плазмените протеини при хора (съответно 98% и 94%). Свързването е без насищане *in vitro* при широка гама концентрации.

Биотрансформация

Клопидогрел се метаболизира екстензивно в черния дроб. *In vitro* и *in vivo*, клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един медиран от естерази и водещ до хидролиза в неговото неактивно производно на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити) и един медиран от множество цитохроми Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит води до формиране на активен метаболит, тиолово производно на клопидогрел. *In vitro*, този метаболитен път се медира от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който се изолира *in vitro*, се свързва бързо и необратимо с тромбоцитните рецептори, с което потиска тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след единична натоварваща доза от 300 mg клопидогрел в сравнение с поддържащата доза от 75 mg след четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след дозиране.

Елиминиране

След перорална доза на ¹⁴C-маркиран клопидогрел при хора, приблизително 50% се екскретира в урината и приблизително 46% във фекалиите в интервала от 120 часа след дозирането. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полу-живот от приблизително 6 часа. Времето на полу-елиминиране на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след единично и повторно приложение.

Фармакогенетика

CYP2C19 участва във формирането както на активния метаболит, така и в това на 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Фармакокинетиката на активния клопидогрелов метаболит и антитромбоцитните ефекти, измерена с *ex vivo* анализ на тромбоцитната агрегация, се различава в зависимост от генотипа на CYP2C19.

CYP2C19*1 алелът съответства на напълно функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на нефункционален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са причина за повечето от нефункционалните алели при слабите метаболизатори от бялата раса (85%) и азиатската раса (99%). Други алели, свързани с отсъствието на метаболизъм или редуциран такъв, са по-редки и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент с лош статус на метаболизатор има два нефункциониращи алела, както бе дефинирано по-горе. Публикуваните честоти на слаби CYP2C19 метаболизирани генотипи са приблизително 2% за бялата раса, 4% за черната раса и 14% за китайците. Има тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване на 40 здрави участници, по 10 във всяка метаболизираща група според CYP2C19 (свръхбързи, екстензивни, междинни и слаби), оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори с използване на 300 mg последвани от 75 mg/ден и 600 mg последвани от 150 mg/ден, всяко за общо 5 дни (състояние на равновесие). Не се наблюдават съществени разлики в експозицията на активния метаболит, а средно потискане на тромбоцитната агрегация (IPA) се наблюдава между свръхбързи, екстензивни и междинни метаболитизатори. При слабите метаболитизатори, експозицията на активния метаболит се понижава с 63-71% в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След 300 mg/75 mg схема на дозиране, антитромбоцитните отговори спадат при слабите метаболитизатори със средна стойност на IPA (5 μ M АДФ) от 24% (24 часа) и 37% (ден 5) в сравнение с IPA от 39% (24 часа) и 58% (ден 5) при екстензивните метаболитизатори и 37% (24 часа) и 60% (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори получат схема с 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-висока в сравнение със схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32% (24 часа) и 61% (ден 5), което е повече от това при слабите метаболитизатори получили схема 300 mg/75 mg, и подобно на другата група CYP2C19 метаболитизатори, получили схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема за дозиране на тази популация пациенти не е установена според резултатите от клиничните изпитвания.

Консистентно с тези резултати по-горе, при мета анализ, включващ 6 проучвания на третирани с клопидогрел 335 участници в състояние на равновесие, е установено, че експозицията на активния метаболит спада с 28% за междинните метаболитизатори и 72% за слаби метаболитизатори, докато потискането на тромбоцитната агрегация (5 μ M АДФ) се понижава с разликите в IPA съответно от 5,9% и 21,4% при сравнение с междинните метаболитизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничните резултати при пациенти лекувани с клопидогрел не е оценявано в проспективни, рандомизирани контролирани изпитвания. Има няколко ретроспективни анализа, обаче за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които няма генотипен резултат: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) и ACTIVE-A (n=601), както и няколко публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти със статус на междинни или слаби метаболитизатори е с по-висока честота на сърдечносъдови събития (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или стент тромбоза в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon), повишената честота на събитията се наблюдава само при слабите метаболитизатори в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk), не се наблюдава повишаване на честотата на събитията, наблюдавана на базата на статуса на метаболитизиране.

Нито един от тези анализи не е с адекватно определен размер на извадката за откриване на разлики в резултата при слабите метаболитизатори.

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден при участници с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), потискането на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е било по-ниско (25%) от наблюдаваното при здрави участници, обаче удължаването на времето на кървене е сходно с това наблюдавано при здрави участници,

получаващи 75 mg клопидогрел на ден. В допълнение, при всички пациенти се наблюдава добър клиничен толеранс.

Чернодробно увреждане

След многократни дози от 75 mg клопидогрел на ден за 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, потискането на индуцираната от АДФ тромбоцитна агрегация е подобно на наблюдаваното при здрави участници. Удължаването на средното време на кървене е също сходно в двете групи.

Раса

Разпространението на CYP2C19 алелите, което води до междинно и слабо CYP2C19 метаболизиране се различава според раса/етническа принадлежност (вж. Фармакокинетика). В литературата има ограничени данни за азиатската популация, за да се направи оценка на клиничното приложение на генотипизирането на този CYP върху клиничните резултатни събития.

Ацетилсалицилова киселина (АСК):

Абсорбция

След абсорбция, АСК в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина се хидролизира до салицилова киселина с върхови плазмени нива на салициловата киселина, появяващи се до 1 час след дозирането, така че плазмените нива на АСК на практика не се откриват 1,5-3 часа след дозирането.

Разпределение

АСК се свързва слабо с плазмените протеини и видимия обем на разпределение е нисък (10 l). Нейният метаболит, салицилова киселина, се свързва във висока степен с плазмените протеини, но свързването е зависимо от концентрацията (нелинейно). При ниски концентрации (<100 микрограма/ml), приблизително 90% от салициловата киселина се свързва с албумин. Салициловата киселина е широко разпространена във всички тъкани и течности на тялото, включително централната нервна система, кърмата и феталните тъкани.

Биотрансформация и елиминиране

АСК в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина се хидролизира бързо в плазмата до салицилова киселина, с полу-живот от 0,3 до 0,4 часа за дози на АСК от 75 до 100 mg. Салициловата киселина основно се конюгира в черния дроб за формиране на салицилурична киселина, фенолов глюкоронид, ацил глюкоронид и няколко малки метаболита. Салициловата киселина в комбинацията клопидогрел/ацетилсалицилова киселина има плазмен полу-живот от приблизително 2 часа. Салицилатният метаболизъм е насищащ се и общият телесен клирънс спада при високи серумни концентрации поради ограничената способност на черния дроб да формира както салицилурична киселина, така и фенолов глюкоронид. След токсични дози (10-20 g), плазменият полу-живот може да нарасне до над 20 часа. При високи дози АСК, елиминирането на салициловата киселина следва кинетика от нулев порядък (т.е. скоростта на елиминиране е константа по отношение на плазмената концентрация), с видим полу-живот от 6 и повече часа. Бъбречната екскреция на непромененото активно вещество зависи от pH на урината. Когато pH на урината се повиши над 6,5, бъбречният клирънс на салицилатите се повишава от <5% до >80%. След терапевтични дози, приблизително 10% се открива екскретирани в урината като салицилова киселина, 75% като салицилурична киселина, 10% фенолови и 5% ацилови глюкоронид на салициловата киселина.

На базата на фармакокинетичните и метаболитни характеристики на двете съединения, малко вероятни са клинично значими ФК взаимодействия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клопидогрел: При неклинични проучвания с плъхове и бабуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те се наблюдават в дози, представляващи най-малко 25 пъти

експозицията, наблюдавана при хора, получили клинична доза от 75 mg/ден и са следствие на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не се наблюдава ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора получили клопидогрел в терапевтични дози.

При много високи дози има съобщения и за лоша стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) на клопидогрел при плъхове и бабуни.

Няма данни за карциногенен ефект, когато клопидогрел се прилага 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове при дози до 77 mg/kg на ден (представляващи най-малко 25 пъти експозицията, наблюдавана при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg/ден).

Клопидогрел е тестван в различни *in vitro* и *in vivo* проучвания върху генотоксичността, като не показва генотоксична активност.

Установено е, че клопидогрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и не е тератогенен нито за плъхове, нито за зайци. Когато се дава на кърмещи плъхове, клопидогрел причинява леко забавяне в развитието на поколенията. Специални фармакокинетични проучвания с радиоизотопно маркиран клопидогрел показват, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради това директен ефект (лека токсичност) или индиректен ефект (отслабен вкус) не могат да бъдат изключени.

Ацетилсалицилова киселина: Проучвания с еднократна доза показват, че пероралната токсичност на АСК е ниска. Проучванията върху токсичността при многократно дозиране показват, че нива до 200 mg/kg/ден се понасят добре от плъхове; кучетата изглеждат по-чувствителни, вероятно поради високата чувствителност на това семейство към улцерогенните ефекти на НСПВС. Не се наблюдават проблеми по отношение на генотоксичност и кластогенност при АСК. Макар че няма официални проучвания върху карциногенността с АСК е доказано, че продуктът не е туморен промотър.

Данните за репродуктивната токсичност показват, че АСК е тератогенен при няколко лабораторни животни.

При животни, прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза доказано води до повишена пре- и пост-имплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновата синтеза в периода на органогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза 100 cP
Кросповидон (тип А)
Стеаринова киселина
Кроскармелоза натрий
Растително масло, хидрогенирано
Натриев лаурилсулфат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза 15 cP
Полидекстроза

Титанов диоксид (E171)
Талк
Малтодекстрин
Триглицериди, средноверижни
Железен оксид, жълт (E172)
Кармин (E120)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

След първо отваряне: 30 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери алуминий + сушител - алуминий. Опаковки с 10, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 филмирани таблетки.

Бели HDPE бутилки и зелени полипропиленови (PP) защитени от деца капачки със сушител. Опаковки с 30 филмирани таблетки.

Бели HDPE многослойни бутилки и зелени полипропиленови (PP) защитени от деца капачки със сушител. Опаковки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/006-014

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Германия

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Хърватия

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Чешка република

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Обединено кралство

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Полша

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Нидерландия

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Унгария

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с

референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ДЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/001-003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за бутилки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

След първо отваряне на бутилката използвайте в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/004-005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

След първо отваряне на бутилката използвайте в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/942/004-005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/006-012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за бутилки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

След първо отваряне на бутилката използвайте в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/942/013-014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки
Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген сулфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

След първо отваряне на бутилката използвайте в рамките на 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА****12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/942/013-014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: Информация за потребителя

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и за какво се използва

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК) и принадлежи към група лекарства, наречени антитромбоцитни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки структури в кръвта, които се струват заедно при кръвосъсирване. Чрез предотвратяване на струпването в някои видове кръвоносни съдове (наречени артерии), антитромбоцитните лекарствени продукти намаляват вероятността от формиране на кръвни съсиреци (процес, наречен атеротромбоза).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се приема от възрастни за предотвратяване на формирането на тромби във втвърдените артерии, което може да доведе до атеротромботични събития (като инсулт, сърдечен пристъп или смърт).

Предписан Ви е Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva вместо две отделни лекарства, клопидогрел и АСК, за предотвратяване на формирането на тромби, защото сте имали силна болка в гърдите, наречена „нестабилна стенокардия“ или сърдечен пристъп (миокарден инфаркт). За лечение на това състояние Вашият лекар може да е поставил стент в запушената или стеснена артерия за възстановяване на ефективния кръвоток.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Не приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

- ако сте алергични към клопидогрел, ацетилсалицилова киселина (АСК) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в т. 6);
- ако сте алергични към други продукти, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, използвани обикновено за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите и ставите;

- ако имате медицинско състояние, което включва комбинация от астма, назална секреция (хрема) и полипи (вид растеж в носа);
- ако имате медицинско състояние, което в момента причинява кървене, като стомашна язва или кървене в мозъка;
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване;
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване;
- ако сте в последните три месеца на бременността.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva:

- ако имате риск за кървене, като:
 - медицинско състояние, при което има риск от вътрешно кървене (като стомашна язва);
 - кръвно нарушение, което Ви прави податливи на вътрешно кървене (кървене във всякакви тъкани, органи или стави на Вашето тяло);
 - неотдавнашна сериозна травма;
 - неотдавнашна операция (включително дентална);
 - планова операция (включително дентална) в следващите седем дни;
- ако сте имали тромб в мозъчна артерия (исхемичен инсулт), проявил се в последните седем дни;
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване;
- ако имате анамнеза на астма или алергични реакции, включително алергия към някое лекарство, използвано за лечение на Вашето заболяване;
- ако имате подагра.

Докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva:

- Трябва да информирате Вашия лекар
 - ако е планирана операция (включително дентална);
 - ако имате някаква стомашна или коремна болка или кървене в стомаха или червата (червени или черни изпражнения).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиете медицинско състояние (известно още като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТР), което включва висока температура с кръвонасядане под кожата, което може да изглежда като червени точки, със или без необяснима прекомерна умора, объркване, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вижте точка 4).
- Ако се порежете или нараните, може кървенето да спира по-бавно от обичайното. Това е свързано с начина на действие на Вашето лекарство, тъй като предотвратява възможността от формиране на кръвни съсиреци. За малки порязвания или травми, напр. ако се порежете докато се бръснете, това обикновено не е проблем. Ако обаче се притеснявате за Вашето кървене, трябва да се **свържете незабавно с Вашия лекар** (вижте точка 4).
- Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания.

Деца и юноши

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Съществува възможна връзка между ацетилсалицилова киселина (АСК) и синдром на Reye когато продукти, съдържащи АСК, се дават на деца или юноши с вирусна инфекция. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Други лекарства и Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои други лекарства могат да повлияят на употребата на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva или обратно.

Трябва специално да информирате Вашия лекар, ако приемате

- перорални антикоагуланти, лекарства, използвани за намаляване на кръвосъсирването,
- АСК или друго нестероидно противовъзпалително средство, използвани обикновено за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите и ставите,
- хепарин или други инжектируеми лекарства, използвани за намаляване на кръвосъсирването,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства, използвани за лечение на раздразнен стомах,
- метотрексат, лекарство, използвано за лечение на тежко ставно заболяване (ревматоиден артрит) или кожно заболяване (псориазис),
- пробеницид, бензбромезон или сулфинпиразон, лекарства, използвани за лечение на подагра,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин или хлорамфеникол, лекарства, използвани за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- флуоксетин, флувоксамин или моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друг антитромбоцитен продукт.

Вие **трябва да спрете** друго лечение с клопидогрел, докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva.

Случаен прием на АСК (не повече от 1 000 mg за всеки период от 24 часа) не би трябвало да предизвиква проблем, но продължителната употреба на АСК при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

НЕ приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva през третото тримесечие на бременността.

За предпочитане е да не приемате този продукт през първото и второто тримесечие на бременността.

Ако сте бременна или считате, че сте бременна, трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva. Ако забременеете докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva, **незабавно се консултирайте с Вашия лекар**, тъй като е препоръчително да не приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva докато сте бременна.

Не трябва да кърмите докато използвате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva не би трябвало да повлиява Вашата способност да шофирате или управлявате машини.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа лактоза

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), консултирайте се с него преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva на ден, която да се взема през устата с чаша вода, със или без храна.

Трябва да вземате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден.

В зависимост от Вашето състояние, Вашият лекар ще определи продължителността на времето, през което трябва да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva. Ако сте имали сърдечен пристъп, лекарството трябва да Ви бъде предписано за най-малко четири седмици. Във всеки случай трябва да го приемате докато Вашият лекар продължи да Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Незабавно се обърнете към Вашия лекар или най-близкото болнично спешно отделение, поради повишения риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Ако сте забравили доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva, но си спомните в рамките на 12 часа след обичайното време, незабавно приемете Вашата таблетка, като следващата таблетка приемете в обичайното време.

Ако забравите повече от 12 часа, просто вземете следващата единична доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да спрете.

Ако Вашият лекар Ви е казал временно да спрете лечението, попитайте Вашия лекар кога трябва да го възобновите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите:

- повишена температура, прояви на инфекция или изключително силно изразена умора. Това може да се дължи на рядко наблюдавано понижени на някои кръвни клетки.
- прояви на чернодробни проблеми, като потъмняване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо дали това е свързано с кървене, проявяващо се като малки червени точки под кожата и/или объркване (вижте точка 2).
- оток на устата или кожни нарушения като обриви и сърбеж, мехури на кожата. Това може да са прояви на алергична реакция.

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при Клопидогрел/Ацетилсалицилова

киселина Teva е кървене. Кървене може да се появи в стомаха или в червата, кръвонасядане, хематом (необичайно кървене или кръвонасядане под кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой случаи има съобщения и за кървене в очите, в главата, белите дробове или ставите.

Ако сте имали продължително кървене при прием на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Ако се порежете или нараните, може кървенето да спира по-бавно от обичайното. Това е свързано с начина на действие на Вашето лекарство, тъй като предотвратява възможността от

формирани на кръвни съсиреци. За малки порязвания или тнаранявания, напр. ако се порежете докато се бръснете, това обикновено не е проблем. Ако обаче се притеснявате за Вашето кръвене, **трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар** (вижте точка 2).

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- коремна болка
- нарушено храносмилане или киселини.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- главоболие
- стомашна язва
- повръщане
- гадене
- запек
- прекомерно количество газ в стомаха или червата
- обриви
- сърбеж
- замаяност
- усещане за мравучкане и изтръпване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- вертиго.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- жълтеница
- парене в стомаха и/или хранопровода
- силна коремна болка със или без болка в гърба
- повишена температура
- затруднено дишане, понякога свързано с кашлица
- генерализирани алергични реакции (напр. общо усещане за горещина с внезапно общо неразположение до загуба на съзнание)
- подуване на устата
- мехури по кожата
- кожна алергия
- възпаление в устата (стоматит)
- спадане на кръвното налягане
- объркване
- халюцинации
- ставна болка
- мускулна болка
- промени във вкуса на храната
- възпаление на малките съдове.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- перфорация на язва
- звън в ушите
- загуба на слуха
- внезапни животозастрашаващи алергични реакции
- бъбречно заболяване
- ниска кръвна захар
- подагра (състояние с болезнени, подути стави, причинено от кристали пикочна киселина)
- влошаване на хранителни алергии.

В допълнение, Вашият лекар може да установи промени в изследванията на кръв и урина.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

След първо отваряне на бутилката да се използва в рамките на 30 дни.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството на продукта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

- Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина. Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген фосфат) и 75 mg ацетилсалицилова киселина.
- Другите съставки са:
 - Сърцевина на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза 100 cP, кросповидон (тип A), стеаринова киселина, кроскармелоза натрий, хидрогенирано растително масло и натриев лаурилсулфат.
 - Обвивка на таблетката: хипромелоза, полидекстроза, титанов диоксид (E171), хинолин жълт алуминиев лак (E104), талк, малтодекстрин, средно верижни триглицериди и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и какво съдържа опаковката

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/75 mg филмирани таблетки са жълти, филмирани таблетки с форма на капсула. Таблетките са с дължина 14,0 mm и широчина 6,8 mm.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се предлага в блистери в опаковки с 14, 28 и 30 филмирани таблетки или в бутилки в опаковки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

Производители

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen

Унгария

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne

East Sussex, BN22 9AG

Обединено кралство

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p. 305

74770 Opava-Komarov

Чешка република

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Полша

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Германия

Pliva Croatia Ltd

Prilaz baruna Filipovica 25

10 000 Zagreb

Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: Информация за потребителя

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки клопидогрел/ацетилсалицилова киселина

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и за какво се използва

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК) и принадлежи към група лекарства, наречени антитромбоцитни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки структури в кръвта, които се струват заедно при кръвосъсирване. Чрез предотвратяване на струпването в някои видове кръвоносни съдове (наречени артерии), антитромбоцитните лекарствени продукти намаляват вероятността от формиране на кръвни съсиреци (процес, наречен атеротромбоза).

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се приема от възрастни за предотвратяване на формирането на тромби във втвърдените артерии, което може да доведе до атеротромботични събития (като инсулт, сърдечен пристъп или смърт).

Предписан Ви е Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva вместо две отделни лекарства, клопидогрел и АСК, за предотвратяване на формирането на тромби, защото сте имали силна болка в гърдите, наречена „нестабилна стенокардия“ или сърдечен пристъп (миокарден инфаркт). За лечение на това състояние Вашият лекар може да е поставил стент в запушената или стеснена артерия за възстановяване на ефективния кръвоток.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Не приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

- ако сте алергични към клопидогрел, ацетилсалицилова киселина (АСК) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в т. 6);
- ако сте алергични към други продукти, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, използвани обикновено за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите и ставите;

- ако имате медицинско състояние, което включва комбинация от астма, назална секреция (хрема) и полипи (вид растеж в носа);
- ако имате медицинско състояние, което в момента причинява кървене, като стомашна язва или кървене в мозъка;
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване;
- ако страдате от тежко бъбречно заболяване;
- ако сте в последните три месеца на бременността.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva:

- ако имате риск за кървене, като:
 - медицинско състояние, при което има риск от вътрешно кървене (като стомашна язва);
 - кръвно нарушение, което Ви прави податливи на вътрешно кървене (кървене във всякакви тъкани, органи или стави на Вашето тяло);
 - неотдавнашна сериозна травма;
 - неотдавнашна операция (включително дентална);
 - планова операция (включително дентална) в следващите седем дни;
- ако сте имали тромб в мозъчна артерия (исхемичен инсулт), проявил се в последните седем дни;
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване;
- ако имате анамнеза на астма или алергични реакции, включително алергия към някое лекарство, използвано за лечение на Вашето заболяване;
- ако имате подагра.

Докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva:

- Трябва да информирате Вашия лекар
 - ако е планирана операция (включително дентална);
 - ако имате някаква стомашна или коремна болка или кървене в стомаха или червата (червени или черни изпражнения).
- Трябва също незабавно **да информирате Вашия лекар**, ако развиете медицинско състояние (известно още като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТР), което включва висока температура с кръвонасядане под кожата, което може да изглежда като червени точки, със или без необяснима прекомерна умора, объркване, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вижте точка 4).
- Ако се порежете или нараните, може кървенето да спира по-бавно от обичайното. Това е свързано с начина на действие на Вашето лекарство, тъй като предотвратява възможността от формиране на кръвни съсиреци. За малки порязвания или травми, напр. ако се порежете докато се бръснете, това обикновено не е проблем. Ако обаче се притеснявате за Вашето кървене, трябва да се **свържете незабавно с Вашия лекар** (вижте точка 4).
- Вашият лекар може да назначи кръвни изследвания.

Деца и юноши

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години. Съществува възможна връзка между ацетилсалицилова киселина (АСК) и синдром на Reye когато продукти, съдържащи АСК, се дават на деца или юноши с вирусна инфекция. Синдромът на Reye е много рядко заболяване, което може да бъде фатално.

Други лекарства и Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои други лекарства могат да повлияят на употребата на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva или обратно.

Трябва специално да информирате Вашия лекар, ако приемате

- перорални антикоагуланти, лекарства, използвани за намаляване на кръвосъсирването,
- АСК или друго нестероидно противовъзпалително средство, използвани обикновено за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите и ставите,
- хепарин или други инжектируеми лекарства, използвани за намаляване на кръвосъсирването,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства, използвани за лечение на раздразнен стомах,
- метотрексат, лекарство, използвано за лечение на тежко ставно заболяване (ревматоиден артрит) или кожно заболяване (псориазис),
- пробеницид, бензбромарзон или сулфинпиразон, лекарства, използвани за лечение на подагра,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин или хлорамфеникол, лекарства, използвани за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- флуоксетин, флувоксамин или моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друг антитромбоцитен продукт.

Вие **трябва да спрете** друго лечение с клопидогрел, докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva.

Случаен прием на АСК (не повече от 1 000 mg за всеки период от 24 часа) не би трябвало да предизвиква проблем, но продължителната употреба на АСК при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар или фармацевт.

Бременност и кърмене

НЕ приемайте Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva през третото тримесечие на бременността.

За предпочитане е да не приемате този продукт през първото и второто тримесечие на бременността.

Ако сте бременна или считате, че сте бременна, трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva. Ако забременеете докато приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva, **незабавно се консултирайте с Вашия лекар**, тъй като е препоръчително да не приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva докато сте бременна.

Не трябва да кърмите докато използвате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva не би трябвало да повлиява Вашата способност да шофирате или управлявате машини.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva съдържа лактоза

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), консултирайте се с него преди да приемате това лекарство.

3. Как да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva на ден, която да се взема през устата с чаша вода, със или без храна.

Трябва да вземате Вашето лекарство по едно и също време всеки ден.

В зависимост от Вашето състояние, Вашият лекар ще определи продължителността на времето, през което трябва да приемате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva. Ако сте имали сърдечен пристъп, лекарството трябва да Ви бъде предписано за най-малко четири седмици. Във всеки случай трябва да го приемате докато Вашият лекар продължи да Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Незабавно се обърнете към Вашия лекар или най-близкото болнично спешно отделение, поради повишения риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Ако сте забравили доза Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva, но си спомните в рамките на 12 часа след обичайното време, незабавно приемете Вашата таблетка, като следващата таблетка приемете в обичайното време.

Ако забравите повече от 12 часа, просто вземете следващата единична доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да спрете.

Ако Вашият лекар Ви е казал временно да спрете лечението, попитайте Вашия лекар кога трябва да го възобновите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако забележите:

- повишена температура, прояви на инфекция или изключително силно изразена умора. Това може да се дължи на рядко наблюдавано понижение на някои кръвни клетки.
- прояви на чернодробни проблеми, като потъмняване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо дали това е свързано с кървене, проявяващо се като малки червени точки под кожата и/или объркване (вижте точка 2).
- оток на устата или кожни нарушения като обриви и сърбеж, мехури на кожата. Това може да са прояви на алергична реакция.

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при Клопидогрел/Ацетилсалицилова

киселина Teva е кървене. Кървене може да се появи в стомаха или в червата, кръвонасядане, хематом (необичайно кървене или кръвонасядане под кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой случаи има съобщения и за кървене в очите, в главата, белите дробове или ставите.

Ако сте имали продължително кървене при прием на Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Ако се порежете или нараните, може кървенето да спира по-бавно от обичайното. Това е свързано с начина на действие на Вашето лекарство, тъй като предотвратява възможността от

формирани на кръвни съсиреци. За малки порязвания или тнаранявания, напр. ако се порежете докато се бръснете, това обикновено не е проблем. Ако обаче се притеснявате за Вашето кръвене, **трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар** (вижте точка 2).

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- коремна болка
- нарушено храносмилане или киселини.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- главоболие
- стомашна язва
- повръщане
- гадене
- запек
- прекомерно количество газ в стомаха или червата
- обриви
- сърбеж
- замаяност
- усещане за мравучкане и изтръпване.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- вертиго.

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- жълтеница
- парене в стомаха и/или хранопровода
- силна коремна болка със или без болка в гърба
- повишена температура
- затруднено дишане, понякога свързано с кашлица
- генерализирани алергични реакции (напр. общо усещане за горещина с внезапно общо неразположение до загуба на съзнание)
- подуване на устата
- мехури по кожата
- кожна алергия
- възпаление в устата (стоматит)
- спадане на кръвното налягане
- объркване
- халюцинации
- ставна болка
- мускулна болка
- промени във вкуса на храната
- възпаление на малките съдове.

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- перфорация на язва
- звън в ушите
- загуба на слуха
- внезапни животозастрашаващи алергични реакции
- бъбречно заболяване
- ниска кръвна захар
- подагра (състояние с болезнени, подути стави, причинено от кристали пикочна киселина)
- влошаване на хранителни алергии.

В допълнение, Вашият лекар може да установи промени в изследванията на кръв и урина.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, бутилката и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

След първо отваряне на бутилката да се използва в рамките на 30 дни.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството на продукта.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva

- Активните вещества са клопидогрел и ацетилсалицилова киселина. Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидроген фосфат) и 100 mg ацетилсалицилова киселина.
- Другите съставки са:
 - Сърцевина на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хидроксипропил целулоза 100 cP, кросповидон (тип A), стеаринова киселина, кроскармелоза натрий, хидрогенирано растително масло и натриев лаурилсулфат.
 - Обвивка на таблетката: хипромелоза, полидекстроза, титанов диоксид (E171), талк, малтодекстрин, средно верижни триглицериди, жълт железен оксид (E172), кармин (E120), червен железен оксид (E172).

Как изглежда Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva и какво съдържа опаковката

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva 75 mg/100 mg филмирани таблетки са светло розови до розови, филмирани таблетки с форма на капсула. Таблетките са с дължина 14,0 mm и ширина 6,8 mm.

Клопидогрел/Ацетилсалицилова киселина Teva се предлага в блистери в опаковки с 10, 14, 28, 30, 50, 90 и 100 филмирани таблетки или в бутилки в опаковки с 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

Производители

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen

Унгария

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne

East Sussex, BN22 9AG

Обединено кралство

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p. 305

74770 Opava-Komarov

Чешка република

Teva Operations Poland Sp. z o.o.

ul. Mogilska 80

31-546 Krakow

Полша

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Германия

Pliva Croatia Ltd

Prilaz baruna Filipovica 25

10 000 Zagreb

Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД

Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба