

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HCS 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 13 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, леко изпъкнали филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти, страдащи от миокарден инфаркт (от няколко дни до не повече от 35 дни), исхемичен инсулт (от 7 дни до не повече от 6 месеца) или доказано заболяване на периферните артерии.
- Възрастни пациенти, страдащи от остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q-зъбец), включително пациенти, на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при пациенти на консервативно лечение, подходящи за тромболитична терапия.

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

При възрастни пациенти с предсърдно мъждене, които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти, които не са подходящи за лечение с антагонист на витамин К (VKA) и които имат нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За допълнителна информация виж точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и старческа възраст (над 65 години)

Клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg.

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с

единична натоварваща доза от 300 mg и след това продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК са били свързани с по-висок риск от кървене, се препоръчва дозата АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клиничните изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект е бил наблюдаван на 3-ия месец (вж. точка 5.1).

- Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като единична дневна доза от 75 mg, като се започне с натоварваща доза от 300 mg в комбинация с АСК и с или без тромболитици. При пациентите над 75-годишна възраст, клопидогрел трябва да бъде започнат без натоварваща доза. Комбинираната терапия трябва да бъде започната колкото е възможно по-рано след появата на симптомите и да продължи поне четири седмици. Ползата от комбинацията на клопидогрел с АСК след четвъртата седмица не е била проучвана при тези обстоятелства (вж. точка 5.1).

При пациенти с предсърдно мъждене, клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg. АСК (75-100 mg дневно) трябва да се започне и да продължи в комбинация с клопидогрел (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след редовно определеното време: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и после да приемат следващата доза в редовно определеното време.
 - При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в редовно определеното време и не трябва да удвояват дозата.
- Педиатрична популация
Клопидогрел не трябва да се прилага при деца, поради съображения относно ефикасността (вж. точка 5.1).
 - Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречно увреждане терапевтичният опит е ограничен (вж. точка 4.4).
 - Чернодробно увреждане
При пациенти с умерено тежка степен на чернодробно заболяване, които е възможно да развият хеморагична диатеза, терапевтичният опит е ограничен (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кръвоизлив и хематологични нежелани лекарствени реакции, при поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението, незабавно трябва да се има предвид определяне на кръвната картина и/или други подходящи изследвания (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромбоцитни агенти, клопидогрел трябва да се прилага

предпазливо при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене вследствие на травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, инхибитори на грикопротеин IIb/IIIa или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Cox-2 инхибитори или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене, като пентоксифилин (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или операция. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи силата на кръвоизлива (вж. точка 4.5).

Ако пациент подлежи на планова операция и антитромбоцитния ефект временно не е желан, клопидогрел трябва да бъде спрял 7 дни преди операцията. Пациентите трябва да уведомят лекарите и стоматолозите, че приемат клопидогрел преди всяка планова хирургична интервенция и преди да започнат да приемат какъвто и да е нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да бъде прилаган с повишено внимание на пациенти, които имат лезии склонни към кървене (главно стомашно-чревни и вътречрни).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че времето за спиране на кървенето е по-продължително от обичайното при лечение с клопидогрел (самостоятелно или в комбинация с АСК), а те от своя страна трябва да информират своя лекар за всяко необичайно кървене (локализация или продължителност).

Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (ТТП)

Много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение има докладвани случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП). Заболяването се характеризира с тромбоцитопения с микроангиопатична хемолитична анемия придружена от неврологични промени, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е потенциално фатално състояние, което налага незабавно лечение, включително плазмафереза.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (аРТТ) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

Скорошен исхемичен инсулт

Поради липса на данни, клопидогрел не може да бъде препоръчан през първите 7 дни след остър исхемичен инсулт.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациенти, които са слаби CYP2C19 метаболитатори, клопидогрел в препоръчителните дози образува по-малко от активния метаболит на клопидогрел и има по-малък ефект върху тромбоцитната функция. Съществуват тестове за идентифициране на CYP2C19 генотипа на пациента.

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до своя активен метаболит, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка, не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списъка с инхибиторите на CYP2C19, освен това вж. точка 5.2).

Субстрати на CYP2C8

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8 (вж. точка 4.5).

Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридины (като клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопирин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопирин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридины.

Бъбречно увреждане

Терапевтичният опит при пациенти с бъбречни заболявания е ограничен. Затова при тези пациенти клопидогрел трябва да се прилага предпазливо (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: Съществува повишен риск от кървене поради потенциалния адитивен ефект. Едновременното приложение на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното прилагане на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кръвоизлива (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

Инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa

Клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които приемат едновременно инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК)

АСК не променя клопидогрел-медираното инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел потенцира ефекта на АСК по отношение на колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Все пак, едновременното приложение на 500 mg АСК два пъти дневно не удължава значително времето на кървене предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, водещо до повишен риск от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това, клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин

В клинично изпитване проведено при здрави хора, клопидогрел не е наложил промяна на дозата на хепарин, нито е променил ефекта на хепарин върху коагулацията. Едновременното приложение на хепарин не е имало ефект върху инхибирането на тромбоцитната агрегация,

предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което повишава риска от кървене. Затова едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици

Безопасността от едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или не-фибрин специфични тромболитични продукти и хепарин, е била оценена при пациенти с остър инфаркт на миокарда. Честотата на клинично значимото кървене е била подобна на тази, наблюдавана при едновременното приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. точка 4.8).

НСПВС

В клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното прилагане на клопидогрел и напроксен е повишило окултната кръвозагуба от стомашно-чревния тракт. Поради липсата на проучвания за взаимодействие с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали е налице повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително Cox-2 инхибитори и клопидогрел трябва да бъдат прилагани едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)

Тъй като SSRIs повлияват тромбоцитната активация и повишават риска от кървене, едновременното приложение на SSRIs с клопидогрел трябва да става с повишено внимание.

Друго съпътстващо лечение

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до своя активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел; Клиничното значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка, не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които са силни или умерени инхибитори на CYP2C19, включват например омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, карбамазепин и ефавиренц.

Инхибитори на Протонната Помпа (ИПП):

Омепразол 80 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с клопидогрел или с интервал от 12 часа между приложенията на двете лекарства, намалява експозицията на активния метаболит с 45% (натоварваща доза) и 40% (поддържаща доза). Намалението е свързано с 39% (натоварваща доза) и 21% (поддържаща доза) понижаване на инхибирането на тромбоцитната агрегация. Очаква се езомепразол да показва подобно взаимодействие с клопидогрел.

Съобщавани са противоречиви данни от клиничните заключения за това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития и от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно омепразол или езомепразол (вж. точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижаване на метаболитната експозиция с пантопразол или лансопразол. Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопразол 80 mg веднъж дневно. Това е свързано с понижаване на средното инхибиране на тромбоцитната агрегация с 15% и 11% съответно. Тези резултати показват, че клопидогрел може да бъде прилаган с пантопразол.

Няма доказателства, че други лекарства, намаляващи стомашната киселинност, като H₂ блокери или антиацидите, повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти:

За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия между клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти са проведени множество клинични изпитвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия, когато клопидогрел е бил прилаган едновременно с атенолол, нифедипин или атенолол и нифедипин. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не е била значително повлияна от едновременното прилагане с фенобарбитал или естрогени.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не е била променена от едновременното прилагане на клопидогрел. Антиацидите не са променили степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от изпитването CAPRIE са показали, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, може безопасно да се прилагат едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Показано е, че клопидогрел повишава експозицията на репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучванията показват, че повишаването на експозицията на репаглинид се дължи на инхибиране на CYP2C8 от глюкуроновия метаболит на клопидогрел. Поради риска от повишаване на плазмените концентрации, едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, които се елиминират предимно чрез CYP2C8 метаболизъм (напр. репаглинид, паклитаксел), трябва да се предприема с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Освен информацията за специфични взаимодействия с лекарствени продукти описани по-горе, изпитванията за взаимодействия с клопидогрел и някои лекарствени продукти, често прилагани при пациенти с атеротромботично заболяване, не са провеждани. Пациентите участвали в клиничните изпитвания с клопидогрел обаче са получавали различни съпътстващи лекарствени продукти, включително диуретици, бета-блокери, АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол-понижаващи средства, коронарни вазодилататори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептици и антагонисти на GPR1b/3a без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Поради липса на клинични данни за експозиция на бременни, като предпазна мярка за предпочитане е да не се използва клопидогрел по време на бременност.

Проучванията при животни не са показали пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се излъчва в кърмата. Проучванията при животни са показали екскреция на клопидогрел в млякото. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да бъде продължено по време на лечението с Clopidogrel HCS.

Фертилитет

Проучванията при животни не са показали, че клопидогрел повлиява фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 44 000 пациенти включени в клинични изпитвания, от които повече от 12000 пациенти лекувани в продължение на 1 година или по-дълго. Като цяло клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните проучвания CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT и ACTIVE-A се обсъждат по-долу. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Най-често съобщаваната нежелана реакция от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит е била кървене, като най-често е докладвана през първия месец от началото на лечението.

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

В CURE не е имало повишен брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел плюс АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията за повече от 5 дни преди операцията. При пациенти останали на лечение в продължение на 5 дни преди операцията за коронарен байпас, честотата е била 9,6% за клопидогрел плюс АСК и 6,3% за плацебо плюс АСК.

В CLARITY е имало общо увеличение на случаите на кървене в групата с клопидогрел плюс АСК спрямо групата с плацебо плюс АСК. Честотата на случаите на тежки кръвоизливи е била сходна в двете групи. Тази находка е била съвместима с подгрупите определени по изходните характеристики и типа на фибринолитичната или хепаринова терапия.

В COMMIT общата честота на кръвоизливите извън централната нервна система и мозъчните кръвоизливи е била ниска и сходна в двете групи.

В ACTIVE-A честотата на масивно кървене е по-висока в групата на клопидогрел + АСК, отколкото в групата на плацебо + АСК (6,7% спрямо 4,3%). Масивното кървене е било главно от екстракраниален произход в двете групи (5,3% в групата на клопидогрел + АСК, 3,5% в групата на плацебо + АСК), главно от гастро-интестиналния тракт (3,5% спрямо 1,8%). Наблюдавано е прекомерно интракраниално кървене в групата на клопидогрел + АСК спрямо групата на плацебо + АСК (1,4% спрямо 0,8%, съответно). Не е наблюдавана статистически значима разлика в честотата на фатално кървене (1,1% в групата на клопидогрел + АСК и 0,7% в групата на плацебо + АСК) и хеморагичен инсулт (съответно 0,8% и 0,6%) между двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания или получени от спонтанни съобщения са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена като се използва следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системо-органен клас нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4),

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
				апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, придобита хемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Сърдечни нарушения				Синдром на Kounis (вазоспастична алергична ангина / алергичен миокарден инфаркт) във връзка с реакция на свръхчувствителност към клопидогрел*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Вътречерепен кръвоизлив (при някои случаи е съобщено за фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Промени във вкуса, агеузия
Нарушения на окото		Кръвоизлив в окото (конюнктивален, очен, ретинален)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Тежък кръвоизлив, кръвоизлив от оперативната рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървене от дихателната система (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм,

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
				интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревен кръвоизлив, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, констипация, флатуленция	Ретроперитонеален кръвоизлив,	Стомашно-чревен и ретроперитонеален кръвоизлив с фатален изход, панкреатит, колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, патологични резултати от чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Образуване на синини	Обрив, пруритус, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен обрив, уртикария, екзема, плосък лишей (<i>lichen planus</i>)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия	
Мускуло-скелетни и костни нарушения и нарушения на съединителната тъкан				Мускуло-скелетни кръвоизливи (хемартрози), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на отделителната система		Хематурия		Гломерулонефрит, повишаване на креатинина в кръвта

Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на убождане			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

* Данни, свързани с клопидогрел 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

Предозиране в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващи хеморагични усложнения. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходящо лечение.

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, преливането на тромбоцитен концентрат може да потисне ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чиито метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитна активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез CYP450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

Многократното приемане на 75 mg дневно води до съществено инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден; тя нараства прогресивно и достига стационарно състояние между Ден 3-ти и Ден 7-ми. В стационарно състояние, средното инхибиращо ниво наблюдавано при доза от 75 mg дневно е било между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно са се върнали към изходните стойности, обикновено в рамките на 5 дни след като лечението е било преустановено.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 5 двойно слепи клинични проучвания, включващи повече от 88 000 пациенти: CARPIE проучване, сравнително проучване на клопидогрел спрямо АСК и CURE, CLARITY и COMMIT и ACTIVE-A проучвания, сравняващи клопидогрел с плацебо, двата лекарствени продукта прилагани в комбинация с АСК и друга стандартна терапия.

Скорошен инфаркт на миокарда (MI), скорошен инсулт или доказано заболяване на периферните артерии

Проучването CARPIE е включвало 19 185 пациенти с атеротромбоза, проявена с пресен инфаркт на миокарда (<35 дни), скорошен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказано заболяване на периферните артерии. Пациентите са били рандомизирани да получават клопидогрел 75 mg дневно или АСК 325 mg дневно и са били проследявани за 1 до 3 години. В подгрупата с пресен инфаркт на миокарда, повечето от пациентите са получавали АСК през първите няколко дни след инфаркта.

Клопидогрел е намалил значително честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана крайна точка на инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт и смърт вследствие на съдов инцидент) при сравнение с АСК. В групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК 1 020, установени в intent-to-treat анализ (с редукция на относителния риск (RPR) с 8,7% [95% CI: 0,2 до 16,4]; $p=0,045$), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани 2 години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не е показал значително различие между клопидогрел (5,8%) и АСК (6,0%).

В анализ на подгрупите според състоянието (инфаркт на миокарда, исхемичен инсулт и ПАБ), изглежда най-изразен е ефектът (достигната е статистическа значимост при $p=0,003$) при пациенти включени вследствие на ПАБ (особено тези, които са били с анамнеза за инфаркт на миокарда) (RPR=23,7%; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика от АСК) при пациенти с инсулт (RPR=7,3%; CI: -5,7 до 18,7 [$p=0,258$]). При пациентите, които са били включени в проучването единствено въз основа на пресен инфаркт на миокарда, клопидогрел е бил числово с по-слабо изразен ефект, но без статистически значима разлика от АСК (RPR=4,0%; CI: -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително, анализът на подгрупите по възраст е установил, че ефектът на клопидогрел при пациенти над 75-годишна възраст е бил по-слабо изразен в сравнение с пациентите ≤ 75 години.

Тъй като проучването CARPIE е нямало възможността да оцени ефикасността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в намаляването на относителния риск при отделните състояния са реални или са в резултат на даден шанс.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE е включвало 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q-зъбец), и представящи се в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми на исхемия. Необходимо е било пациентите да имат промени в ЕКГ, показателни за новопоявила се исхемия или повишени стойности на сърдечните ензими, или тропонин I или T, най-малко два пъти над

горната граница на нормата. Пациентите са били рандомизирани да получат клопидогрел (300 mg натоварваща доза последвана от 75 mg дневно, N=6 259) или плацебо (N=6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75–325 mg веднъж дневно), както и други стандартни терапии. Пациентите са били лекувани в продължение на до 1 година. В проучването CURE 823 (6,6%) пациенти са получавали едновременно и терапия с GРІІb/ІІа рецепторен антагонист. При повече от 90 % от пациентите е бил прилаган хепарин и относителната честота на кръвене между клопидогрел и плацебо не е била значително променена от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно съдова (CV) смърт, инфаркт на миокарда (MI) или инсулт] е бил 582 (9,3%) в групата лекувана с клопидогрел и 719 (11, %) в групата с плацебо, намаление на относителния риск с 20% (95% CI от 10%-28%; $p=0,00009$) за групата с клопидогрел (17% намаление на относителния риск, когато пациентите са били лекувани консервативно, 29% ако са били подложени на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (ПТКА) с или без поставяне на стент и 10% при направен коронарно-артериален байпас (CABG)). Рискът от нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) е бил предотвратен с намаление на относителния риск с 22% (CI: 8,6; 33,4), 32% (CI: 12,8; 46,4), 4% (CI: -26,9; 26,7), 6% (CI: -33,5; 34,3) и 14% (CI: -31,6; 44,2), съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец от лечението, терапевтичният ефект наблюдаван в групата с клопидогрел + АСК не е нараснал повече, но пък рискът от кръвоизливи е персистирал (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в проучването CURE е била свързана с намаляване на нуждата от тромболитична терапия (RPR = 43,3%; CI: 24,3%; 57,5%) и инхибитори на GРІІb/ІІа (RRR=18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV, MI, инсулт или рефрактерна исхемия) е бил 1 035 (16,5%) в групата с клопидогрел и 1 187 (18,8%) в групата с плацебо, 14% намаление на относителния риск (95% CI от 6%-21%, $p=0,0005$) в групата с клопидогрел. Този ефект е следствие от статистически значимото намаление на честотата на MI [287 (4,6%) в групата лекувана с клопидогрел и 363 (5,8%) в групата с плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на повторна хоспитализация заради нестабилна ангина.

Резултатите получени от популации с различни характеристики (напр. нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол и др.) са били сходни с резултатите от първичния анализ. В частност, при post-hoc анализ проведен при 2 172 пациенти (17% от общата популация, включена в проучването CURE) подложени на операция за поставяне на стент (Stent-CURE), данните показали, че клопидогрел в сравнение с плацебо е показал значим RPR от 26,2%, поддържайки клопидогрел до комбинираната първична крайна точка (сърдечно-съдова смърт, MI, инсулти), както и значим RPR от 23,9% за вторичната крайна точка (сърдечно-съдова смърт, MI, инсулт или рефрактерна на лечение исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не е предизвикал особени притеснения. По този начин, резултатите от тази група са в съответствие с обобщените резултати от проучването.

Благоприятните ефекти наблюдавани с клопидогрел са били независими от другите спешни и дългосрочни терапевтични режими за сърдечно-съдови заболявания (като хепарин/нискомолекулен хепарин (LMWH), антагонисти на GРІІb/ІІа, липидо-понижаващи лекарствени продукти, бета-блокери и ACE-инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е наблюдавана независимо от дозата на АСК (75–325 mg веднъж дневно).

При пациенти с остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента, безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно слепи клинични изпитвания, наречени CLARITY и COMMIT.

Проучването CLARITY е включвало 3 491 пациенти с начало на симптомите на МІ с ST-елевация до 12 часа и планирани за тромболитична терапия. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg дневно), фибринолитично лекарство и ако е подходящо хепарин. Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни. Първичната крайна точка е комбинираната поява на запушена артерия свързана с инфаркта на ангиографията преди изписване или смърт, или рецидив на МІ преди коронарната ангиография. За пациенти, които не са били подложени на ангиография, първичната крайна точка е била смърт или рецидив на инфаркта на миокарда до 8-я ден или до дехоспитализацията. Популацията от пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% от пациентите са били на възраст на или над 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин-специфични: 68,7%, неспецифични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% АСЕ-инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата с клопидогрел и 21,7% от групата с плацебо са достигнали първичната крайна точка, което представлява абсолютно намаление с 6,7%, и 36% намаляване на шансовете в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; $p<0,001$), главно свързана с намаляване на честотата на запущване на свързаните с инфаркта артерии. Този ефект е бил еднакъв за всички предварително определени субгрупи, включително по възраст и пол, локализация на инфаркта и типа на използваните фибринолитици или хепарин.

Проучването COMMIT с дизайн 2x2 е включвало 45 852 пациенти до 24-тия час от появата на симптомите или съмнение за МІ с подкрепящи ЕКГ-промени (т.е. елевация на ST-сегмента, ST-депресия или ляв бедрен блок). Пациентите са получавали клопидогрел (75 mg дневно, n=22 961) или плацебо (n=22 891) в комбинация с АСК (162 mg дневно) в продължение на 28 дни или до деня на дехоспитализация. Допълнителните първични крайни точки са били смърт вследствие на каквато и да е причина и първа поява на повторен инфаркт, инсулт или смърт. Проучваната популация е включвала 27,8% жени, 58,4% от пациентите са били на възраст ≥ 60 години (26% ≥ 70 години) и 54,5% от пациентите са получавали фибринолитици.

Клопидогрел значително е намалил относителния риск от смърт по каквато и да е причина със 7% ($p=0,029$) и относителния риск от комбинацията на повторен инфаркт, инсулт или смърт с 9% ($p=0,002$), което представлява абсолютно намаление с 0,5% и съответно с 0,9%. Този ефект е бил наблюдаван независимо от възраст, пол и терапия с или без фибринолитици в рамките на 24 часа.

Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни изпитвания в програмата ACTIVE включват пациенти с предсърдно мъждене (AF), които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на включващите критерии, лекарите са включвали в ACTIVE-W пациенти, ако са кандидати за терапия с антагонист на витамин К (VKA) (като варфарин). Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получават лечение с VKA поради невъзможност или нежелание.

Проучването ACTIVE-W е показало, че лечението с антагонист на витамин К е по-ефективно от това с клопидогрел и АСК.

Проучването ACTIVE-A (N=7 554) е многоцентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/дневно + АСК (N=3 772) с плацебо + АСК (N=3 782). Препоръчителната доза за АСК е 75 до 100 mg/дневно. Пациентите са лекувани в продължение на 5 години.

Пациентите рандомизирани в програмата ACTIVE са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст ≥ 75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет изискващ лечение или доказан прекаран МІ, или

доказано коронарно артериално заболяване; лекувани за системна хипертония; прекаран инсулт, преходна исхемична атака (ТИА) или системен ембол, който не засяга ЦНС; левокамерна дисфункция с фракция на изтласкване на лява камера <45% или доказана периферна съдова болест. Средният CHADS₂ резултат е 2,0 (граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестващ интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити < 50 x 10⁹/l), необходимост от клопидогрел или перорални антисоагуланти (ОАС) или непоносимост към някое от двете съединения.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите включени в проучването ACTIVE-A не са били в състояние да приемат VKA, поради преценка на лекаря, невъзможност за мониториране на INR (международно нормализирано съотношение), предиспозиция към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите решението на лекаря е било основано на нежеланието на пациента да приема VKA.

Популацията пациенти е включвала 41,8 % жени. Средната възраст е била 71 години, 41,6% от пациентите са били ≥ 75 години. Общо 23,0% от пациентите са получавали антиаритмици, 52,1% бета-блокери, 54,6% АСЕ-инхибитори, и 25,4% статини.

Броят на пациентите, които са достигнали първичната крайна точка (време до първа поява на инсулт, МИ, системен емболизъм, който не засяга ЦНС или съдова смърт) е бил 832 (22,1%) в групата, лекувана с клопидогрел + АСК и 924 (24,4%) в групата на плацебо + АСК (11,1% намаляване на относителния риск; 95% CI от 2,4% на 19,1%; p=0,013), главно поради голямо намаляване на честотата на инсултите. Инсулти са възникнали при 296 (7,8%) от пациентите, получаващи клопидогрел + АСК и 408 (10,8%) от пациентите, получаващи плацебо + АСК (28,4% намаляване на относителния риск; 95% CI, от 16,8% на 38,3%; p=0,00001).

Педиатрична популация

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5 μM АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/дневно.

В рандомизирано двойно сляпо, паралелно групово проучване (CLARINET), 906 педиатрични пациенти (новородени и деца) с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт са рандомизирани да приемат клопидогрел 0,2 mg/kg (n=467) или плацебо (n=439) едновременно със съпътстващо основно лечение до момента на втория етап на операцията. Средният период между поставянето на палиативен шънт и първото приложение на проучвания лекарствен продукт е 20 дни. Приблизително 88% от пациентите са получавали едновременно АСК (диапазон от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не е наблюдавана значима разлика между групите по отношение на първичната съставна крайна точка на смърт, тромбоза на шънта или сърдечна интервенция по-рано от 120-дневна възраст след събитие с определено тромботичен характер (89 [19,1%] за групата на клопидогрел и 90 [20,5%] за групата на плацебо) (вж. точка 4.2). Кървенето е най-често съобщаваната нежелана реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо; като не е наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При дългосрочно проследяване на безопасността в това проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на едногодишна възраст са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това дългосрочно проследяване.

Проучванията CLARINET и PICOLO са проведени с използване на приготвен разтвор на клопидогрел. В проучване на относителната бионаличност при възрастни, приготвеният

разтвор на клопидогрел показва сходна степен и малко по-висока скорост на абсорбция на главния циркулиращ (неактивен) метаболит в сравнение с разрешената за употреба таблетка.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложението на еднократна и многократно повтарящи се перорални дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпва приблизително 45 минути след прием. Базирайки се на уринарната екскреция на метаболитите на клопидогрел, абсорбцията е най-малко 50%.

Разпределение

Клопидогрел и неговият основен (неактивен) метаболит *in vitro* се свързват обратимо с човешките плазмени протеини (98% и 94% съответно). Свързването не е наситено *in vitro* за целия концентрационен интервал.

Биотрансформация

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг осъществяван от множество цитохроми Р450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. Активният метаболит се образува предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro* се свързва бавно и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

C_{max} на активния метаболит е два пъти по-висока след еднократна натоварваща доза от 300 mg клопидогрел, отколкото след прилагане на поддържаща доза от 75 mg за четири дни. C_{max} се достига приблизително 30 до 60 минути след прилагане.

Елиминиране

След перорално приложение на ^{14}C -маркиран клопидогрел при хора, приблизително 50% са се отделили в урината, а приблизително 46% във фецеса в рамките на 120 часа след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е бил 8 часа след еднократна или повтаряща се доза.

Фармакогенетика

CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел измерени чрез анализ на *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа.

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са нефункционални. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за по-голямата част от намалената функция при слабите метаболизатори от бялата (85%) и азиатската (99%) раса. Други алели свързани с липсващ или намален метаболизъм са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори)

оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболизатори. При слабите метаболизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболизатори. Когато слабите метаболизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

В съответствие с горните резултати, при мета-анализ, включващ 6 проучвания на 335 пациенти, лекувани с клопидогрел в стационарно състояние, е показано, че експозицията на активния метаболит е понижена с 28 % за междинните метаболизатори и 72 % за слабите метаболизатори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5 μ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9 % и 21,4 % съответно, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA (n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните проучвания (Collet, Sibbing, Giusti) комбинираната група пациенти с междинен или слаб метаболизиращ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CHARISMA и едно кохортно проучване (Simon) повишена честота на инциденти е наблюдавана само при слаби метаболизатори в сравнение с екстензивните метаболизатори.

В CURE, CLARITY, ACTIVE-A и едно от кохортните проучвания (Trenk) не е наблюдавана повишена честота на инцидентите въз основа на статуса на метаболизатора.

Нито един от тези анализи не е бил с адекватен брой пациенти, за да открие разлики в изхода при слабите метаболизатори.

Специални популации

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

Бъбречни нарушения

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при хора с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс от 5 до 15 ml/min), инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е било по-слабо (25%) от това наблюдавано при здрави индивиди, въпреки това, удължаването на времето на кървене е било сходно с това наблюдавано при здрави индивиди, получаващи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, клиничната поносимост е била добра при всички пациенти.

Чернодробни нарушения

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно нарушение, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходно с това наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кръвене също е било сходно в двете групи.

Раса

Преобладаването на алелите на CYP2C19, определящи междинен и слаб CYP2C19 метаболизъм се различават в зависимост от расата/етноса (вж. Фармакогенетика). Налични са ограничени данни от литературата за азиатските популации за оценяване на клиничната значимост на това CYP генотипизиране по отношение на изхода на клиничните инциденти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на предклиничните изпитвания при плъхове и бабуини, най-честите наблюдавани ефекти са били чернодробните увреждания. Те са възниквали при дози поне 25 пъти по-високи от тези при хора, получаващи клиничната доза от 75 mg дневно и са последица на ефект на чернодробните метаболизиращи ензими. При хора, получаващи клопидогрел в терапевтични дози, не е бил наблюдаван ефект върху чернодробни ензими, участващи в метаболизма.

При много високи дози, при същите животни е била констатирана лоша стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) на клопидогрел.

При прилагане на клопидогрел на мишки в продължение на 78 седмици и 104 седмици на плъхове, в дози до 77 mg/kg дневно (което представлява поне 25 пъти по-висока от терапевтичната доза прилагана на хора), не са били установени доказателства за карциногенен ефект.

Клопидогрел е бил подробно изпитван *in vitro* и *in vivo* в проучвания за генотоксичност и не е показал генотоксична активност.

Установено е, че клопидогрел няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове и не е тератогенен при плъхове и зайци. Когато е прилаган на лактиращи плъхове, клопидогрел е довел до леко изоставане в развитието на потомството. Специфични фармакокинетични проучвания с радио-маркиран клопидогрел са показали, че основното съединение или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Следователно, директен (лекостепенна токсичност) или индиректен ефект не могат да бъдат изключени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кросповидон (тип А)
Макрогол 6000
Рициново масло, хидрогенирано

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Талк

Макрогол 3000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 28, 30, 50, 56, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, или перфорирани еднодозови блистери (OPA/Al/PVC-Al), съдържащи 28x1, 28x1 (календарна опаковка), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 или 100x1 филмирани таблетки в картонена опаковка.

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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B 2650 Edege
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/651/001	Картонена кутия с 28 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/002	Блистери
EU/1/10/651/003	Картонена кутия с 50 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/004	Картонена кутия с 56 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/005	Картонена кутия с 84 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/006	Картонена кутия с 90 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/007	Картонена кутия с 100 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al блистери
EU/1/10/651/008	Картонена кутия с 28x1 филмирани таблетки в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери
EU/1/10/651/009	Картонена кутия с 28x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови (календарна опаковка)
EU/1/10/651/010	Картонена кутия с 30x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери
EU/1/10/651/011	Картонена кутия с 50x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери
EU/1/10/651/012	Картонена кутия с 56x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери

EU/1/10/651/013	Картонена кутия с 84x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери
EU/1/10/651/014	Cartons of 90x1 film-coated tablets in OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери
EU/1/10/651/015	Картонена кутия с 100x1 филмирана таблетка в OPA/Al/PVC - Al перфорирани еднодозови блистери

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 28 октомври 2010

Дата на последно подновяване: 16 юни 2015 г

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/>.

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**

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

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

Krka, d.d, Novo mesto-Locna
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Словения

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• 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.

• Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

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

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HCS 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също хидрогенирано рициново масло.
За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
28x1 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
50x1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56x1 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
84x1 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
90x1 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
100x1 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
За 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

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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**

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/651/001	28 филмирани таблетки
EU/1/10/651/002	30 филмирани таблетки
EU/1/10/651/003	50 филмирани таблетки
EU/1/10/651/004	56 филмирани таблетки
EU/1/10/651/005	84 филмирани таблетки
EU/1/10/651/006	90 филмирани таблетки
EU/1/10/651/007	100 филмирани таблетки
EU/1/10/651/008	28x1 филмирани таблетки
EU/1/10/651/009	28x1 филмирана таблетка (календарна опаковка)
EU/1/10/651/010	30x1 филмирана таблетка
EU/1/10/651/011	50x1 филмирана таблетка
EU/1/10/651/012	56x1 филмирана таблетка
EU/1/10/651/013	84x1 филмирана таблетка
EU/1/10/651/014	90x1 филмирана таблетка
EU/1/10/651/015	100x1 филмирана таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Clopidogrel HCS 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД
--

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА
--

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 филмирани таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HCS 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HCS bvba

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР (28x1 филмирани таблетки – календарна опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HCS 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HCS bvba

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Пн
Вт
Ср
Чт
Пт
Сб
Нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Clopidogrel HCS 75 mg филмирани таблетки Клопидогрел (Clopidogrel)

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, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, включително неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Clopidogrel HCS и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Clopidogrel HCS
3. Как да приемате Clopidogrel HCS
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Clopidogrel HCS
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Clopidogrel HCS и за какво се използва

Clopidogrel HCS съдържа клопидогрел и принадлежи към група лекарства наречени антитромбоцитни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки кръвни елементи, по-малки от червените или бели кръвни клетки, които се слепват един с друг при образуването на кръвни съсиреци. Чрез предотвратяване на това слепване, тромбоцитните антиагреганти намаляват риска от образуване на кръвни съсиреци (процес наречен тромбоза).

Clopidogrel HCS се приема от възрастни пациенти за предпазване от образуването на кръвни съсиреци (тромби) в уплътнените кръвоносни съдове (артерии), процес известен като атеротромбоза, което води до атеротромботични инциденти (като инсулт, коронарен инцидент, или смърт).

На Вас Ви е предписан Ви е Clopidogrel HCS за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци и намаляване на риска от тези сериозни инциденти защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), и
- Вие имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване или
- Вие сте имали тежка гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или “миокарден инфаркт” (коронарен инцидент). За лечение на това състояние Вашия лекар може да постави стент в блокираната или стеснената артерия за да възстанови ефективния кръвен поток. Може да Ви бъде предписана и ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства ползвани като обезболяващи и понижаващи температурата, както и предотвратяващи съсирването на кръвта) от Вашия лекар.
- Вие имате неравномерна сърдечна дейност, състояние наречено “предсърдно мъждене” и не можете да приемате лекарства известни като “перорални антикоагуланти” (антагонисти на витамин К), които предотвратяват образуването и нарастването на кръвни съсиреци. Трябва да знаете, че пероралните антикоагуланти са по-ефикасни от ацетилсалициловата киселина или комбинираната употреба на Clopidogrel HCS плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише Clopidogrel HCS плюс ацетилсалицилова киселина, ако не можете да приемате “перорални антикоагуланти” и за Вас няма риск от масивно кървене.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Clopidogrel HCS

Не приемайте Clopidogrel HCS

- Ако сте алергични към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако страдате от друго заболяване, което понастоящем може да доведе до кървене, като стомашна язва.
- Ако страдате от тежко чернодробно заболяване.

Ако мислите, че някое от изброените се отнася за Вас или имате някакви съмнения, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемете Clopidogrel HCS.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва веднага да уведомите Вашия лекар преди да започнете употребата на Clopidogrel HCS.

- ако сте изложени на повишен риск от кървене като
 - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва).
 - имате нарушения в кръвта, които Ви правят склонни към вътрешни кръвоизливи (кървене в тъканите, органите или ставите на тялото Ви).
 - скорошна тежка травма.
 - скорошна хирургична интервенция (включително стоматологична).
 - предстояща хирургична интервенция (включително стоматологична) през следващите седем дни.
- ако сте имали съсирек в мозъчна артерия (исхемичен удар) възникнал през последните 7 дни
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване
- ако сте имали алергия или реакция към някое от лекарствата, използвани за лечение на Вашето заболяване.

Докато приемате Clopidogrel HCS:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако Ви предстои планова операция (включително стоматологична).
- Освен това, трябва незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиете медицинско състояние (известно още като Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура или ТТП), което включва промяна в поведението, главоболие, кома, зрителни нарушения, припадъци (гърчове), бъбречна недостатъчност, треска, прекомерна уморяемост, слабост или кървене в стомаха, червата или по кожата (включително и малки червени петънца или големи синини) (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- Ако се порежете или нараните, времето, което е необходимо за спиране на кървенето може да е по-дълго от обичайното. Това вероятно е свързано с начина, по който действа Вашето лекарство, като намалява възможността на кръвта Ви да образува съсиреци. При малки порязвания или нараняване, като напр. след бръснене, това обикновено не е проблем. Все пак, ако кървенето Ви притеснява, трябва веднага да се обадите на Вашия лекар (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- Вашият лекар може да поиска изследване на кръвта.

Clopidogrel HCS не се препоръчва за употреба при деца или юноши.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца (на възраст под 12 години), защото няма ефект.

Други лекарства и Clopidogrel HCS

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Clopidogrel HCS и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако употребявате:

- лекарства, които могат да повишат риска от кървене, като:
 - перорални антикоагуланти, лекарства, използвани за намаляване съсирването на кръвта,
 - нестероидни противовъзпалителни лекарства, обичайно използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите,
 - хепарин или каквото и да е друго инжекционно лекарство за намаляване съсирването на кръвта,
 - тиклопидин, друго антитромботично лекарство,
 - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително, но не само флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват за лечение на депресия,
- омепразол или езомепразол, лекарства, използвани за лечение на разстроен стомах,
- флуконазол или вориконазол, лекарства за лечение на гъбични инфекции,
- ефавиренц, лекарство за лечение на HIV (човешкия имунодефицитен вирус) инфекция,
- карбамазепин, лекарство за лечение на някои форми на епилепсия,
- моклобемид, лекарство за лечение на депресия,
- репаглинид, лекарство за лечение на диабет,
- паклитаксел, лекарство за лечение на рак.

Ако сте преживели тежка гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), може да Ви бъде предписан клопидогрел в комбинация с ацетилсалицилова киселина, вещество, съдържащо се в много лекарства използвани като обезболяващи и понижаващи температурата. Инцидентна употреба на ацетилсалицилова киселина (не повече от 1 000 mg на 24 часа) не би представлявала проблем, но продължителната употреба при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Препоръчва се да не приемате това лекарство по време на бременност и кърмене.

Ако сте бременна или мислите, че сте бременна, трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт преди да започнете приема на Clopidogrel HCS. Ако забременеете докато приемате Clopidogrel HCS, консултирайте се незабавно с Вашия лекар, тъй като употребата на клопидогрел по време на бременност не се препоръчва.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да вземете това лекарство.

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

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Clopidogrel HCS да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Clopidogrel HCS съдържа хидрогенирано рициново масло

Това може да предизвика стомашно неразположение или диария.

3. Как да приемате Clopidogrel HCS

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, включително за пациенти със състояние, наречено „предсърдно мъждене“ (неритмична сърдечна дейност), е една таблетка от 75 mg Clopidogrel HCS на ден, която се приема през устата със или без храна, и по едно и също време всеки ден.

Ако сте получили силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg Clopidogrel HCS (4 таблетки от 75 mg) наведнъж в началото на лечението. След това препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel HCS дневно, както е посочено по-горе.

Вие трябва да продължите да приемате Clopidogrel HCS толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel HCS

Свържете се веднага с Вашия лекар или отидете до спешното медицинско звено в най-близката болница поради увеличен риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel HCS

Ако забравите да приемете доза Clopidogrel HCS, но си спомните в рамките на 12 часа за пропуснатата доза, вземете таблетката веднага и следващата таблетка в обичайното време.

Ако забравите да приемете доза, но не си спомните в рамките на 12 часа за пропуснатата доза, пропуснете я и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

За опаковката от 28x1 таблетки, Вие може да проверите деня на който за последен път сте взели таблетката, като погледнете календарните дни отпечатани върху блистера.

Ако сте спрели приема на Clopidogrel HCS

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт преди да го направите.

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.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате:

- повишена температура, признаци на инфекция или прекомерна умореност. Тези прояви може да се дължат на рядко понижаване стойностите на някои кръвни клетки.
- признаци за чернодробни проблеми като пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница), които могат да са или да не са свързани с кървене, появящо се под кожата като червени точки (подобни на убождане от карфица) и/или обърканост (вж. точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).
- оток в устата или кожни нарушения като обриви, сърбеж или образуване на мехури по кожата. Тези прояви могат да са признаци на алергична реакция.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при Clopidogrel HCS е кървене.

Кървенето може да се прояви като кървене в стомаха или червата, натъртване, хематом (необичайно кървене или образуване на синини под кожата), кървене от носа, кръв в урината. В малък брой от случаите се съобщават също и кръвоизливи в очите, главата, белия дроб или ставите.

Ако имате продължително кървене докато приемате Clopidogrel HCS

Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания като напр. порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вж. точка 2 “Предупреждения и предпазни мерки”).

Други нежелани лекарствени реакции включват:

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

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини

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

Главоболие, стомашна язва, гадене, повръщане, запек, увеличено количество на газове в стомаха или червата, обриви, сърбеж, замаяност, усещане за изтръпване и мравучкане

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

Световъртеж, уголемяване на гърдите при мъже.

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

Жълтеница, силна коремна болка с или без болка в гърба; треска, затруднения в дишането понякога придружени с кашлица; общи алергични реакции (например, общо усещане за затопляне с внезапно общо неразположение до припадък); оток на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устата (стоматит); понижаване на кръвното налягане; обърканост; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна във вкуса или загуба на вкуса на храната.

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

Реакции на свръхчувствителност с болка в гърдите или корема.

Освен това, Вашият лекар може да установи промени в показателите при изследванията на кръвта или урината.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. 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 Clopidogrel HCS

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

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

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

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 Clopidogrel HCS

Активното вещество е клопидогрел. Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрохлорид).

Другите съставки са (вижте точка 2 “Clopidogrel HCS съдържа хидрогенирано рициново масло”):

- Ядрото на таблетката: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон (тип А), макрогол 6000, хидрогенирано рициново масло
- Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172) талк и макрогол 3000.

Как изглежда Clopidogrel HCS и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са розови, кръгли и леко изпъкнали.

Продуктът се предлага в кутии с 28, 30, 50, 56, 84, 90 или 100 филмирани таблетки в блистери или кутии с 28x1, 28x1 (календарна опаковка), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 или 100x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

HCS bvba, Н. Kennisstraat 53, В 2650 Edegem, Белгия

Производител

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(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 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

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 65 24

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(0) 1977 628500

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГ>

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