

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HEXAL 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (*Klopidogrel*) (като безилат).
Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 3,80 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, мозаечни, кръгли и двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клопидогрел е показан при възрастни за предпазване от атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.
- Пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST -сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).
 - Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и лица в старческа възраст

Клопидогрел трябва да се прилага като единична дневна доза от 75 mg.

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST -сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg - 325 mg дневно). Тъй като по-високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).

- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с натоварваща доза от 300 mg в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).

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
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)
 - Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (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 или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), включително СОХ-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или хирургия. Едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.5).

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да

информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречни).

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)

Случаи на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) са докладвани много рядко след употреба на клопидогрел, понякога и след краткотрайно лечение. Тя се характеризира с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, придружена с неврологични изменения, бъбречна дисфункция или фебрилитет. ТТП е състояние, изискващо бързо лечение, включително плазмафереза.

Неотдавнашен исхемичен инсулт

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациентите, които са слаби CYP2C19 метаболитизатори, 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 до своя активен метаболит от CYP2C19, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP 2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на CYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

Clopidogrel HEXAL съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно неразположение и диария.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (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.

Глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори: клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкопротеин IIb/IIIa инхибитори (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба 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 проучване при здрави хора клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Тромболитици: безопасността на едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. т. 4.8.).

НСПВС: в клинично проучване проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел и напроксен повишава окултните стомашно-чревни кръвоизливи. Поради липса на проучвания за взаимодействия с други НСПВС обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВС. Следователно НСПВС, включително СОХ-2 инхибитори, и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж точка 4.4).

Друго съпътстващо лечение: Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия 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. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Инхибитори на протонната помпа (PPI):

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 понижение 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 лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност като H₂ блокерите (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти: За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия когато клопидогрел е прилаган едновременно с атенолол, нифедипин, или с атенолол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променя от едновременно прилагане на клопидогрел. Антиацидите не променят степента на абсорбция на клопидогрел.

Данни от проучването CAPRIE показват, че фенитоин и толбутамид, които се метаболизират от CYP2C9, безопасно могат да се прилагат успоредно с клопидогрел.

Освен информацията за специфичните взаимодействия с лекарствени средства представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени средства при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните проучвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, ACE-инхибитори, калциеви антагонисти, холестерол понижаващи средства, коронарни вазодилатори, антидиабетни средства (включително инсулин), антиепилептични средства и GP IIb/IIIa антагонисти без доказателства за клинично значими нежелани взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали клопидогрел се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват, че клопидогрел се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с клопидогрел.

Фертилитет

Проучвания 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

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 42 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 9 000 пациенти лекувани за 1 година или повече. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции наблюдавани в проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT са обсъдени по-долу. Като цяло, клопидогрел 75 mg/дневно е сравним с АСК 325 mg/дневно в CAPRIE независимо от възрастта, пола и расата. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани и спонтанно.

Кървенето е най-често съобщаваната реакция както при клиничните проучвания, така и при постмаркетинговия опит, където е съобщавана най-често през първия месец на лечението.

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

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

В CLARITY е наблюдавано общо увеличение на кървенето в групата клопидогрел плюс АСК спрямо групата на плацебо плюс АСК. Честотата на масивно кървене при групите е сходна . Това е наблюдавано и в подгрупите от пациенти, определени по характеристики на изходно ниво и вида на фибринолитичното или хепариново лечение.

В COMMIT, общата честота на нецеребрално масивно кървене или церебрално кървене е ниска и сходна и при двете групи.

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), глвоболіе, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интестициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит.
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), енгиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Треска
Изследвания		Удължено време на кръвене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кръвене и последващите усложнения от кръвенето. Ако възникне кръвене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кръвене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто 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 тромбоцитната 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.

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига стационарно състояние между 3 и 7 ден. При стационарно състояние средното ниво на инхибиция, постигнато с 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кръвене постепенно се възвръщат към изходните стойности обикновено 5 дни след прекъсването на лечението.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 4 двойно-слепи проучвания, включили над 80 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и

проучванията CURE, CLARITY и COMMIT, сравняващи клопидогрел и плацебо и двата лекарствени продукта в комбинация с АСК и друго стандартно лечение.

Пресен миокарден инфаркт (МИ), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест

Проучването CAPRIE включва 19 185 пациенти с атеротромбоза манифестирана с пресен миокарден инфаркт (<35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

Клопидогрел значително редуцира честотата на новите исхемични инциденти (комбинирана основна цел включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При проведените анализи на лечение са наблюдавани 939 инцидента в групата с клопидогрел и 1 020 в групата с АСК (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; $p=0,045$), което съответства за всеки 1 000 пациента лекувани две години, допълнително предотвратени исхемични инциденти при 10 пациента [CI: 0 до 20]. Анализът на общата смъртност като вторична крайна точка не показва значителна разлика между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6 %).

В подгрупов анализ според състоянието (миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или ПАБ) най-благоприятен е ефекта при пациентите с ПАБ (достига се статистическа значимост при $p=0,003$), (особено тези, които са с анамнеза и за миокарден инфаркт) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 до 36,2) и по-слаб (без значима разлика спрямо АСК) при пациентите с инсулт (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 до 18,7) [$p=0,258$]. При пациентите включени поради скоро прекаран миокарден инфаркт, клопидогрел е по-малко ефективен, но без статистическа разлика спрямо АСК (RRR = -4 %; CI: -22,5 до 11,7 [$p=0,639$]). Допълнително чрез подгруповия анализ по отношение на възрастта се установява, че ефектът от клопидогрел при пациенти над 75 години е по-слаб от този при пациентите ≤ 75 години.

Тъй като в проучването CAPRIE не е имало възможност за оценка на ефикасността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмент (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q зъбец) и наличието в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми в резултат на исхемия. Пациентите трябва да имат ЕКГ промени, говорещи за новопоявила се исхемия или повишени сърдечни ензими или тропонин I или T, в стойности поне два пъти по-високи от горна граница на нормата. Пациентите се рандомизират на клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, N = 6 259) или плацебо (N = 6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75 - 325 mg веднъж дневно) и други стандартни терапии. Пациентите са лекувани до 1 година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (МИ) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10 - 28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен

коронарно артериален байпас (CABG). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 и 9 - 12 месечни интервали на проучването. След третия месец благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел + АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (вж. точка 4.4).

Употребата на клопидогрел в CURE проучването е свързана с намаляване на необходимостта от тромболитична терапия (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) и GPIIb/IIIa инхибитори (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 смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 14 % (95 % CI: 6 % - 21 %, $p=0,0005$) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

Резултатите получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваскуларизация, възраст, пол) са сходни с резултатите от първичните анализи. По-специално, в post-hoc анализ при 2 172 пациенти (17 % от цялата CURE популация) на които им е поставен стент (Stent-CURE), данните показват, че клопидогрел сравнен с плацебо, демонстрира значимо RRR от 26,2 % в полза на клопидогрел за ко-първичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9 % за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профила на безопасност на клопидогрел в тази подгрупа пациенти не предизвиква никакъв особен проблем. Следователно, резултатите от тази подгрупа са в съответствие с общите резултати от проучването.

Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и АСЕ инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е оценена независимо от дозата на АСК (75 - 325 mg веднъж дневно).

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

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на MI с ST елевация в рамките на последните 12 часа и запланувано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, $n=1\,752$) или плацебо ($n=1\,739$), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7 % жени и 29,2 % пациенти ≥ 65 години. Общо 99,7 % от пациентите са получили фибринолитици (фибрин специфични: 68,7 %, не-фибрин специфични: 31,1 %), 89,5 % хепарин, 78,7 % бета блокери, 54,7 % АСЕ инхибитори и 63 % статини.

Петнадесет процента (15,0 %) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7 % в плацебо групата са достигнали до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7 % и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била

налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Първичните крайни точки са били смърт по всякаква причина и първа поява на ре-инфаркт, инсулт или смърт. Популацията е включила 27,8 % жени, 58,4 % пациенти ≥ 60 години (26 % ≥ 70 години) и 54,5 % пациенти, които са получили фибринолитици.

Клопидогрел значимо намалява относителния риск от смърт по всякаква причина със 7 % ($p=0,029$), и относителния риск за комбинацията от ре-инфаркт, инсулт или смърт с 9 % ($p=0,002$), което представлява абсолютно намаление съответно от 0,5 % и 0,9 %. Тази полза е налице независимо от възраст, пол, с или без фибринолитици, и е наблюдавана още в първите 24 часа.

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 μ M АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи Plavix 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 изпитвания 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 при 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.

Изпитванията 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 еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Основният пик на плазмените нива на непроменения клопидогрел (приблизително 2,2-2,5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпва приблизително 45 минути след прием. Абсорбцията е най-малко 50 %, въз основа на екскрецията с урината на метаболитите на клопидогрел.

Разпределение

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

Метаболизъм

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 P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболитизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо 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 перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

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

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален метаболитизъм, 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 метаболитизъм, са по-малко чести и включват CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациент със статус на слаб метаболитизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитизиращи 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 метаболитизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитизатори) 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 метаболитизатори. При слабите метаболитизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболитизатори 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 метаболитизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори 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 метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизащи 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 метаболитизатори и 72 % за слабите метаболитизатори, 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 метаболитизатори.

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 метаболитизащ статус са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитизатори.

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

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

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

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min) инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото наблюдаваното при здрави индивиди, въпреки това удължаването на времето на кървене е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно увреждане

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е сходна с това наблюдавано при здрави индивиди. Удължаването на средното време на кървене 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 от клиничните инциденти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При много високи дози при същите животни е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане)

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти по-висока доза от терапевтичната при хора).

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Макрогол 6000

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроспиривдин тип А

Рициново масло, хидрогенирано

Филмово покритие:

Макрогол 6000

Етилцелулоза (E462)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери алуминий/алуминий, съдържащи 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/534/001 – 007

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

28.07.2009

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. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите отговорни за освобождаване на партидите

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Германия

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

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

План за управление на риска

Неприложимо

Заявлението за разрешаване за употреба се основава на референтен лекарствен продукт, за който не са известни съображения за безопасност, изискващи допълнителни дейности за минимизиране на риска.

Периодични доклади за безопасност

Цикълът за подаване на периодични доклади за безопасност трябва да следва цикъла за периодични доклади за безопасност на референтния продукт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HEXAL 75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като безилат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
84 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 ДАЛЕЧ 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 оригиналния блистер, за да се предпази от 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**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/534/001
EU/1/09/534/002
EU/1/09/534/003
EU/1/09/534/004
EU/1/09/534/005
EU/1/09/534/006
EU/1/09/534/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Clopidogrel HEXAL 75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel HEXAL 75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Acino Pharma GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Clopidogrel HEXAL 75 mg филмирани таблетки Клопидогрел (Klopidogrel)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда 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 някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Clopidogrel HEXAL и за какво се използва
2. Преди да приемете Clopidogrel HEXAL
3. Как да приемате Clopidogrel HEXAL
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Clopidogrel HEXAL
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CLOPIDOGREL HEXAL И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Clopidogrel HEXAL съдържа активното вещество клопидогрел, което принадлежи към групата лекарства, наречени антитромбоцитни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки елементи, 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 HEXAL се прилага 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).

Предписан Ви е Clopidogrel HEXAL за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци и намаляване риска от тези сериозни инциденти защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), или
- Вие имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване (нарушено кръвообращение в ръцете или краката поради запушване на кръвоносните съдове) или
- Вие сте имали тежка гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или “миокарден инфаркт” (коронарен инцидент). За лечение на това състояние Вашият 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.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CLOPIDOGREL HEXAL

Не приемайте Clopidogrel HEXAL:

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на Clopidogrel HEXAL;
- Ако страдате от заболяване, което понастоящем причинява кървене, например стомашна язва или кървене в мозъка;
- Ако страдате от тежко чернодробно заболяване,

Ако смятате, че някои от тези се отнасят за Вас, или имате някакви съмнения, консултирайте се с Вашия лекар преди лечението с Clopidogrel HEXAL.

Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel HEXAL

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

- ако сте изложен на 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 инсулт) възникнал през последните 7 дни
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.

По време на употребата на Clopidogrel HEXAL:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиете състояние (известно още като тромботична тромбоцитопенична пурпура или ТТП), което включва повишена температура и синини по кожата, които могат да се проявят като малки червени точки, със или без необяснима прекомерна уморемост, объркване, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) (вижте точка 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).
- 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 е обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вижте точка 4 “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).
- Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта.

Деца и юноши

Clopidogrel HEXAL не е предназначен за употреба от деца и юноши.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

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

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако употребявате

- перорални антикоагуланти, лекарства използвани за намаляване съсирваемостта 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 съсирваемостта на кръвта,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства, използвани за лечение на разстроен стомах,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин, или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- флуоксетин, флувоксаминили моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друго антитромботично средство.

Ако сте преживели тежка гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), може да Ви бъде предписан Clopidogrel HEXAL в комбинация с ацетилсалицилова киселина, вещество, съдържащо се в много лекарства ползвани 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.

Прием на Clopidogrel HEXAL с храни и напитки

Храната/храненето нямат влияние. Clopidogrel HEXAL може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

За предпочитане е да не се приема този лекарствен продукт по време на бременност .

Ако сте бременна или подозирате, че сте бременна, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Clopidogrel HEXAL. Ако забременеете по време на приема на Clopidogrel HEXAL веднага се посъветвайте с Вашия лекар, тъй като не се препоръчва употребата на клопидогрел по време на бременност.

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

Clopidogrel HEXAL е малко вероятно да засегне способността Ви да шофирате или използвате машини.

Важна информация относно някои от съставките на Clopidogrel HEXAL:

Clopidogrel HEXAL съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да предизвика стомашно неразположение или диария.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CLOPIDOGREL HEXAL

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

Ако сте имали силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg Clopidogrel HEXAL (4 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това, обичайната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel HEXAL дневно, която се приема през устата със или без храна, и по едно и също време всеки ден.

Трябва да вземате Clopidogrel HEXAL, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel HEXAL

Свържете се веднага с Вашия лекар или отидете до най-близкото спешно медицинско звено поради увеличен риск от кървене.

Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel HEXAL

Ако забравите да вземете дозата Clopidogrel HEXAL, но си спомните в рамките на следващите 12 часа след обичайното време, веднага вземете таблетката си, а после приемете следващата в обичайния час. Ако сте забравили за повече от 12 часа, просто вземете следващата единична доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите индивидуални дози.

Ако сте спрели приема на Clopidogrel HEXAL

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 този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е определена като се използва следната конвенция:

- много чести (засягат повече от 1 потребител на 10)
- чести (засягат от 1 до 10 потребители на 100)
- нечести (засягат от 1 до 10 потребители на 1 000)
- редки (засягат от 1 до 10 потребители на 10 000)
- много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000)
- с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Информирайте Вашия лекар незабавно ако имате:

- треска, признаци на инфекция или прекалена умора. Те могат да се дължат на рядко понижаване стойностите на някои кръвни клетки.
- признаци на чернодробни проблеми, като пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница), независимо от това дали са съпътствани от подкожни кръвоизливи, които се проявяват като малки червени точки и/или объркване (вижте. точка 2 “Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel HEXAL”).
- подуване на устата или нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при клопидогрел 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 когато приемате Clopidogrel HEXAL. 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 (вижте. точка 2 “Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel HEXAL”).

Други нежелани лекарствени реакции, съобщени при Clopidogrel HEXAL, са:

- Чести нежелани реакции:
Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.
- Нечести нежелани реакции:
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:
Световъртеж.
- Много редки нежелани реакции:
жълтеница; силна коремна болка със или без болка в гърба; треска, затруднения в дишането понякога придружени с кашлица; общи алергични реакции; оток на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устната лигавица (стоматит); понижаване на кръвното налягане; объркване; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна на вкуса.

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

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CLOPIDOGREL HEXAL

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

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

Не използвайте Clopidogrel HEXAL, ако забележите никакви видими белези на повреждане на блистерите или филмираните таблетки.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Clopidogrel HEXAL

Активната съставка е клопидогрел. Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като безилат).

Другите съставки са:

Ядро на таблетката:

Макрогол 6000,

Целулоза, микрокристална (E460),

Кроспиривдин тип А

Рициново масло, хидрогенирано

Филмово покритие:

Макрогол 6000

Етилцелулоза (E462),

Титанов диоксид (E171)

Как изглежда Clopidogrel HEXAL и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетките Clopidogrel HEXAL са бели до почти бели, мозаечни, кръгли и двойно изпъкнали. Те се доставят в картонени кутии съдържащи 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 таблетки, в алуминиеви блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Германия

Производител

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Германия

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Германия

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

1800 Vilvoorde

België

Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG

Industriestraße 25

D-83607 Holzkirchen

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: + 49 8024 908 0

България

Representative office Sandoz d.d.

Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6

1766 Sofia

Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tímár u. 20.

H-1034 Budapest

Tel.: +36 1 430 2890

Email : info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Jeseniova 30

13000 Praha 3

Tel: +420 221 421 611

Email: office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Marsa HMR 14

Tel: + 356 21220174

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
Email: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

Sambrook Pharmaceutical
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS
GR- 13561 AG. ANARGYROI
Τηλ: + 30 210 8323 372

España

Bexal Farmaceutica S.A.
Av/Osa Mayor no 4, Area B
E-28023 Aravaca / Madrid
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IRL - Bantry Co. Cork
Tel: + 353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmörk
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
Email info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Österreich

HEXAL Pharma GmbH
Carlberggasse 44
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)53382000

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Italia

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: + 39-02-96 541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,
Cyprus
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus
Τηλ: 00357 25372425
Fax: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048 Riga
Tel: +371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tanska/Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
info.sandoz-dk@sandoz.com

United Kingdom

United Kingdom
Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Дата на последно одобрение на листовката

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