

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 13 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розова, кръгла и двойно-изпъкнала филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при :

- Възрастни 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.
- Възрастни 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 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция (включително пациенти, на които е поставен стент), или медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия.

При пациенти с преходна исхемична атака (Transient Ischemic Attack, TIA) с умерен до висок риск или лек исхемичен инсулт (Ischemic Stroke, IS)

Клопидогрел в комбинация с АСК е показан при:

- Възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск (ABCD21 скор ≥ 4) или с лек IS (NIHSS2 ≤ 3) в рамките на 24 часа от събитието на TIA или IS.

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

¹ ABCD2 (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis) – възраст, кръвно налягане, клинични характеристики, продължителност и диагноза захарен диабет

² NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Скала за инсулт на Националните институти по здравеопазване

нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За повече информация, моля вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и хора 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 или 600 mg. При пациенти на възраст <75 години може да се обмисли натоварваща доза от 600 mg, когато се предвижда перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 4.4). Лечението с клопидогрел трябва да бъде продължено 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 изпитвания 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:
 - При медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия, клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За медикаментозно лекувани 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).
 - Когато се планира перкутанна коронарна интервенция (PCI):
 - Клопидогрел трябва да се започне с натоварваща доза (loading dose, LD) 600 mg при пациенти, подложени на първична PCI, и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия. При пациенти на възраст ≥ 75 години 600 mg LD трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).
 - Клопидогрел 300 mg натоварваща доза трябва да се приложи при пациенти, подложени на PCI в рамките на 24 часа след получаване на фибринолитична терапия.
- Лечението с клопидогрел трябва да продължи със 75 mg веднъж дневно с АСК 75 mg – 100 mg дневно. Комбинираната терапия трябва да започне възможно най-рано след появата на симптомите и да продължи до 12 месеца (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск или лек IS:

При възрастни пациенти с TIA с умерен до висок риск (ABCD2 скор ≥ 4) или с лек IS (NIHSS ≤ 3) трябва да се приложи натоварваща доза клопидогрел 300 mg, последвана от 75 mg веднъж дневно и АСК (75 mg -100 mg веднъж дневно). Лечението с клопидогрел и АСК трябва да започне в рамките на 24 часа след събитието и да продължи 21 дни, последвано от антитромбоцитна монотерапия.

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.

Специални популации

- *Пациенти в старческа възраст*

Остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец):

- Натоварваща доза 600 mg може да се обмисли при пациенти на възраст < 75 години, когато се планира перкутанна коронарна интервенция (вж. точка 4.4).

Остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента:

- При пациенти на медикаментозно лечение, подходящи за тромболитична/фибринолитична терапия: при пациенти над 75-годишна възраст клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза.

При пациенти, подложени на първична PCI, и при пациенти, подложени на PCI повече от 24 часа след получаване на фибринолитична терапия:

- При пациенти на възраст ≥ 75 години 600 mg LD трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).

- *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 нарушение (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,
- изброени в точка 6.1.
- 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). Както и при други антитромботични агенти, 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, глуконпротейн Пв/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства, включително COX-2 инхибитори, или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), или силни индуктори на CYP2C19 или други лекарствени продукти, свързани с риск от кървене като пентоксифилин (вж точка 4.5). Поради повишения риск от кръвоизлив тройната антиагрегантна терапия (клопидогрел + АСК + дипиридамола) за вторична профилактика на инсулт не се препоръчва при пациенти с остър некардиоемболичен исхемичен инсулт или преходна исхемична атака (вж. точка 4.5 и точка 4.8). 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 вътречерепни).

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).

Употребата на натоварваща доза клопидогрел 600 mg не се препоръчва при пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента и на възраст ≥ 75 години поради повишен риск от кървене при тази популация.

Поради ограничените клинични данни при пациенти на възраст ≥ 75 години със STEMI PCI и повишен риск от кървене, употребата на натоварваща доза клопидогрел 600 mg трябва да се обмисли само след индивидуална оценка от лекаря на риска от кървене при пациента.

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.

Придобита хемофилия

Има съобщения за придобита хемофилия след употреба на клопидогрел. В случаи на потвърдено изолирано удължаване на активираното парциално тромбопластиново време (aPTT) 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

- *Започване на терапията*
 - При пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск, двойната антиромбоцитна терапия (клопидогрел и АСК) трябва да започне не по-късно от 24 часа след началото на събитието.
 - Липсват данни относно съотношението полза-риск при краткосрочна двойна антиромбоцитна терапия при пациенти с остър лек IS или с TIA с умерен до висок риск с анамнеза за (нетравматичен) вътречерепен кръвоизлив.
 - При пациенти с IS, който не е лек, монотерапията с клопидогрел трябва да започне само след първите 7 дни от събитието.

- *Пациенти с IS, който не лек (NIHSS >4)*
Предвид липсата на данни, не се препоръчва използването на двойна антитромбоцитна терапия (вж. точка 4.1).
- *Скорошен лек IS или TIA с умерен до висок риск при пациенти, за които е показана или планирана интервенция*
Липсват данни в подкрепа на използването на двойна антитромбоцитна терапия при пациенти, за които е показано лечение с каротидна ендартеректомия или интраваскуларна тромбектомия, или при пациенти, планирани за тромболиза или антикоагулантна терапия. В тези ситуации не се препоръчва двойна антитромбоцитна терапия.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациентите, които са слаби CYP2C19 метаболитори, 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).

Очаква се употреба на лекарствени продукти, които индуцират активността на CYP2C19, да доведе до повишени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел и да потенцира риска от кървене. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 трябва да бъде обезкуражена (вж. точка 4.5).

Сустрати 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 тиенопиридинови (като тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините може да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които преди това са имали са развили свръхчувствителност към други тиенопиридинови, трябва да бъдат наблюдавани внимателно предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един тиенопиридин, може да имат повишен риск от развитие на същата или друга реакция към друг тиенопиридин. Препоръчва се наблюдение за признаци на свръхчувствителност при пациенти с известна алергия към тиенопиридинови.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Опитът е ограничен при пациенти 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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене: Съществува повишен риск от кървене поради възможен адитивен ефект. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, свързани с риск от кървене трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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 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 да 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 инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Все пак, едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от приема на клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и ацетилсалицилова киселина, което увеличава риска 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 проучване, проведено 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 приложение 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.).

Нестероидни противовъзпалителни средства (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 COX-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (виж 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.

Антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер: пациенти с HIV, лекувани с антиретровирусна терапия (АРТ), комбинирана с фармакокинетичен енхансер, са изложени на висок риск от съдови събития.

Наблюдавана е значително намалена тромбоцитна инхибиция при пациенти с HIV, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир или кобицистат. Въпреки че клиничното значение на тези находки

е несигурно, има спонтанни съобщения за HIV-инфектирани пациенти, лекувани с АРТ, подсилена с ритонавир, които са получили повторни оклузивни събития след възстановяване на проходимостта, или са претърпели тромботични събития при натоварващата схема на лечение с клопидогрел. Средната тромбоцитна инхибция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии не се препоръчва.

Друго съпътстващо лечение:

Индуктори на CYP2C19

Тъй като клопидогрел се метаболизира до своя активен метаболит отчасти чрез CYP2C19, очаква се употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на този ензим, да доведе до повишени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел.

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишено ниво на активен метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което по-специално може да потенцира риска от кървене. Като предпазна мярка едновременната употреба на силни индуктори на CYP2C19 трябва да бъде обезкуражена (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP2C19

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 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 (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 понижение на метаболитната експозиция с пантопразол или лансопразол.

Плазмените концентрации на активния метаболит бяха 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 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. Нещо повече, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

Фармакокинетиката на дигоксин или теофилин не се променят 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 едновременно с клопидогрел.

Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8: Доказано е, че клопидогрел увеличава експозицията репаглинид при здрави доброволци. *In vitro* проучвания показват увеличение на експозицията репаглинид дължаща се на инхибиране на CYP2C8 от глюкуронид метаболит на клопидогрел. Поради риск от повишаване на концентрациите в плазмата, едновременното приложение на клопидогрел и лекарства, които се елиминират предимно като метаболити на CYP2C8 (например, репаглинид, паклитаксел) трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Освен информацията за специфичните взаимодействия на лекарствата представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните изпитвания с клопидогрел обаче, са получавали голям брой съпътстващи лекарствени продукти, включващи диуретици, бета блокери, АСЕ-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.

Както и при други перорални P2Y₁₂ инхибитори, едновременното приложение на опиоидни агонисти има потенциал да забави и намали абсорбцията на клопидогрел вероятно поради забавено изпразване на стомаха. Клиничното значение не е известно. Трябва да се обмисли употребата на парентерално антитромбоцитно средство при пациенти с остър коронарен синдром, изискващи едновременно приложение на морфин или други опиоидни агонисти.

Розувастатин

Установено е, че клопидогрел повишава експозицията на розувастатин при пациентите 2 пъти (AUC) и 1,3 пъти (C_{max}) след прилагане на доза 300 mg клопидогрел и 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C_{max} след многократно прилагане на доза 75 mg клопидогрел.

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 млякото. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Clopidogrel Taw Pharma.

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

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 44 000 пациенти, които са участвали в клинични проучвания, включващи над 12 000 пациенти лекувани за 1 година или повече. 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 проучванията CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A са обсъдени по-долу. В допълнение към опита от клиничните проучвания, нежелани лекарствени реакции са съобщавани 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 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.

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%, респективно) между двете групи.

В TARDIS при пациентите със скорошен исхемичен инсулт, получаващи интензивна антиагрегантна терапия с три лекарствени продукта (АСК + клопидогрел + дипиридамола), честотата на кървене е била по-висока и кървенето е било по-тежко в сравнение с клопидогрел самостоятелно или с комбинация ацетилсалицилова киселина и дипиридамола (коригирано общо OR 2,54; 95% CI 2,05-3,16; p < 0,0001).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-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), 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)*, инсулин автоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (по-чест при японската популация)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост

Системно-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, интестициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретропериториална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит.
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове

Системно-органна класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
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, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)), енгидедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Гинекомастия	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен 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

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от кръвенето. Ако възникне кървене, трябва да се приложи подходяща терапия. Не е установен антидот на фармакологичната активност на

клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на кървене, трансфузия на тромбоцитна маса може да противодейства на ефектите на клопидогрел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антитромботични продукти, инхибитори на тромбоцитната агрегация, изкл. хепарин, АТС код: B01AC-04.

Механизъм на действие

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.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 7 двойно-слепи изпитвания, включили над 100 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и изпитванията CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT и ACTIVE-A, 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 пациента 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 дневно и са проследени от 1 до 3 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 крайна точка, включваща миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и съдова смърт) в сравнение с АСК. При анализ на проведеното лечение, в групата с клопидогрел са възникнали 939 инцидента, а в групата с АСК-1 020 (редукция на относителния риск (RRR) с 8,7 % [95 % CI: 0,2 до 16,4]; $p = 0,045$), което съответства 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 значително различие между клопидогрел (5,8 %) и АСК (6,0 %).

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 ефективността в отделните подгрупи, не е ясно дали различията в редукцията на относителния риск при отделните състояния са реални или са случайни.

Остър коронарен синдром

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента (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 (CV) смърт, миокарден инфаркт (MI) или инсулт], са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена 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 на клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукия 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 МІ 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, МІ, мозъчен инсулт) и също значимо RRR от 23,9% за ко-вторичната крайна точка (CV смърт, МІ, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът 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).

Инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента

При пациенти с остър МІ с елевация на ST-сегмента (STEMI), безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 2 рандомизирани, плацебо-контролирани двойно-слепи изпитвания, CLARITY, проспективен подгрупов анализ на CLARITY (CLARITY PCI) и COMMIT.

Проучването CLARITY включва 3 491 пациенти с начало на МІ 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 комбинирана поява на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване, или смърт или повторен МІ 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%, нефибрин специфични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% АСЕ инхибитори и 63% статини.

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са 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.

Подгрупов анализ на **CLARITY PCI** включва 1 863 пациенти със STEMI, подложени на PCI. Пациентите, получаващи 300 mg натоварваща доза (LD) клопидогрел ($n=933$), са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МІ или инсулт след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо ($n = 930$) (3,6% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 6,2% с плацебо, OR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,85; $p = 0,008$). Пациентите, получаващи 300 mg LD клопидогрел, са имали значително намаление на честотата на сърдечносъдова смърт, МІ или инсулт до 30 дни след PCI в сравнение с тези, получаващи плацебо (7,5% при предварително

лечение с клопидогрел спрямо 12,0% с плацебо, OR: 0,59; 95% CI: 0,43-0,81; $p = 0,001$). Въпреки това, когато се оценява в общата популация на проучването CLARITY, тази съставна крайна точка не е статистически значима като вторична крайна точка. Не се наблюдава значима разлика в честотата на голямо или малко кървене между двете лечения (2,0% при предварително лечение с клопидогрел спрямо 1,9% с плацебо, $p > 0,99$). Резултатите от този анализ подкрепят ранното използване на натоварваща доза клопидогрел при STEMI и стратегията за рутинно предварително лечение с клопидогрел при пациенти, подложени на PCI.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми подозрителни за MI 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 включвала 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.

Клопидогрел 600 mg натоварваща доза при пациенти с остър коронарен синдром, подложени на PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Клопидогрел и аспирин, използвани в оптимална доза за намаляване на повтарящите се събития Седми регистър за оценка на стратегиите при исхемични синдроми - Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Това рандомизирано факториално проучване включва 25 086 лица с остър коронарен синдром (ОКС), предвидени за ранна PCI. Пациентите са рандомизирани на двойна доза (600 mg на ден 1, след това 150 mg на дни 2-7, след това 75 mg дневно) спрямо стандартна доза (300 mg на ден 1, след това 75 mg дневно) клопидогрел и висока доза (300–325 mg дневно) спрямо ниска доза (75–100 mg дневно) АСК. Включените 24 835 пациенти с ОКС са подложени на коронарна ангиография и на 17 263 е проведена PCI. При 17 263 пациенти, получаващи лечение чрез PCI, в сравнение със стандартната доза, двойната доза клопидогрел намалява честотата на първичната крайна точка (3,9% срещу 4,5% коригиран HR= 0,86, 95% CI 0,74-0,99, $p = 0,039$) и значително намалява тромбозата на стента (1,6% срещу 2,3%, HR: 0,68; 95% CI: 0,55-0,85; $p = 0,001$). Голямото кървене е по-често при двойната доза, отколкото при стандартна доза клопидогрел (1,6% срещу 1,1%, HR=1,41, 95% CI 1,09-1,83, $p = 0,009$). В това проучване натоварващата доза клопидогрел 600 mg е показала сходна ефикасност при пациенти на възраст ≥ 75 години и пациенти на възраст < 75 години.

ARMYDA-6 MI (*Антиагрегантна терапия за намаляване на увреждането на миокарда по време на ангиопластика - миокарден инфаркт - The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Това рандомизирано, проспективно, международно, многоцентрово проучване оценява предварителното лечение с 600 mg спрямо 300 mg клопидогрел LD в условията на спешна PCI за STEMI. Пациентите са получавали клопидогрел 600 mg LD ($n = 103$) или клопидогрел 300 mg LD ($n = 98$) преди PCI, след което са им предписани 75 mg/ден от деня след PCI до 1 година. Пациентите, получаващи 600 mg LD клопидогрел, имат значително намален размер на инфаркта в сравнение с тези, получаващи 300 mg LD. Налице е по-ниска честота на TIMI степен < 3 след PCI при 600 mg LD (5,8% спрямо 16,3%, $p = 0,031$), подобрена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) при изписване ($52,1 \pm 9,5\%$ спрямо $48,8 \pm 11,3\%$, $p = 0,026$) и по-малко големи нежелани сърдечносъдови събития на ден 30 (5,8% спрямо 15%, $p = 0,049$). Не се

наблюдава увеличение на кръвенето или усложнения на съдовия достъп (вторични крайни точки на ден 30).

HORIZONS-AMI (*Хармонизиране на резултатите от реваскуларизация и стентове при остър миокарден инфаркт - Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Това проучване – post-hoc анализ е проведено, за да се оцени дали LD 600 mg клопидогрел осигурява по-бързо и по-силно инхибиране на активирането на тромбоцитите. Анализът изследва въздействието на LD 600 mg в сравнение с 300 mg върху 30-дневните клинични резултати при 3 311 пациенти от основното изпитване (n=1 153; 300 mg LD група; n=2 158; 600 mg LD група) преди сърдечна катетеризация, последвана от доза 75 mg/ден за ≥ 6 месеца след изписването. Резултатите показват значително по-ниски 30-дневни некоригирани нива на смъртност (1,9% спрямо 3,1%, $p = 0,03$), повторен инфаркт (1,3% спрямо 2,3%, $p = 0,02$) и дефинитивна или вероятна тромбоза на стента (1,7% спрямо 2,8%, $p = 0,04$) с 600 mg LD без по-висока честота на кръвене. При мултивариантен анализ LD 600 mg е независим предиктор на по-ниски нива на големи нежелани сърдечни събития на ден 30 (HR: 0,72 [95% CI: 0,53–0,98], $p = 0,04$). Честотата на голямо кръвене (несвързано с CABG) е 6,1% в групата с 600 mg LD и 9,4% в групата с 300 mg LD ($p = 0,0005$). Честотата на малко кръвене е 11,3% в групата с 600 mg LD и 13,8% в групата с 300 mg LD ($p = 0,03$).

Дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел при пациенти със STEMI след PCI

CREDO (*Клопидогрел за намаляване на нежеланите събития по време на наблюдение - Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Това рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено в Съединените щати и Канада, за да се оцени ползата от дългосрочно (12 месеца) лечение с клопидогрел след PCI. 2 116 пациенти са рандомизирани да получават LD 300 mg клопидогрел ($n = 1 053$) или плацебо ($n = 1 063$) 3 до 24 часа преди PCI. Всички пациенти са получавали и 325 mg аспирин. След интервенцията всички пациенти са получавали клопидогрел 75 mg/ден до ден 28 и в двете групи. От Ден 29 до 12 месеца пациентите в групата с клопидогрел са получавали 75 mg/ден клопидогрел, а в контролната група са получавали плацебо. И двете групи са получавали АСК по време на проучването (81 до 325 mg/ден). След 1 година е наблюдавано значително намаляване на комбинирания риск от смърт, инфаркт на миокарда или инсулт с клопидогрел (26,9% относително намаление, 95% CI: 3,9%-44,4%; $p = 0,02$; абсолютно намаление 3%) в сравнение с плацебо. Не е наблюдавано значително увеличение на честотата на голямо кръвене (8,8% с клопидогрел спрямо 6,7% с плацебо, $p = 0,07$) или малко кръвене (5,3% с клопидогрел спрямо 5,6% с плацебо, $p = 0,84$) на 1 година. Основното заключение на това проучване е, че продължаването на клопидогрел и АСК за поне 1 година води до статистически и клинично значимо намаляване на големите тромботични събития.

EXCELLENT (*Ефикасност на Xience/Promus спрямо Cypher за намаляване на късната загуба след стентирание - Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Това проспективно, отворено, рандомизирано проучване е проведено в Корея, за да се оцени дали 6-месечната двойна антиагрегантна терапия (DAPT) е неинфериорна (не по-малко ефективна) от 12-месечната DAPT след имплантиране на стентове, отделящи лекарство. Проучването включва 1 443 пациенти, подложени на имплантация, които са рандомизирани да получават 6-месечен DAPT (АСК 100-200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 6 месеца и след това само АСК до 12 месеца) или 12-месечен DAPT (АСА 100 –200 mg/ден плюс клопидогрел 75 mg/ден за 12 месеца). Не е наблюдавана значителна разлика в честотата на недостатъчност на таргетен съд (съвкупност от сърдечна смърт, MI или реваскуларизация на таргетен съд), която е първична крайна точка между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,14; 95% CI: 0,70-1,86; $p = 0,60$). Също така проучването не показва значителна разлика в крайната точка за безопасност (съвкупност от смърт, инфаркт на миокарда, инсулт, тромбоза на стент или голямо кръвене по TIMI) между групите на 6-месечна и 12-месечна DAPT (HR: 1,15; 95% CI: 0,64- 2,06; $p = 0,64$). Основното заключение на това проучване е, че 6-месечната DAPT е не по-малко ефективна от 12-месечната DAPT по отношение на риска от недостатъчност на таргетен съд.

Деескалация на P2Y₁₂ рецепторни инхибитори при Остър Коронарен Синдром

Преминването от по-мощен P2Y₁₂ рецепторен инхибитор към клопидогрел в комбинация с аспирин след остра фаза при остър коронарен синдром (ACS) е оценено в две рандомизирани, спонсорирани от изследователя проучвания (investigator-sponsored studies, ISS) – TOPIC и TROPICAL-ACS – с данни за клиничен резултат.

Клиничната полза, която показват по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, тикагрелор и празугрел в техните основни проучвания, е свързана със значимо намаляване на рецидивиращите исхемични събития (включително остра и подостра тромбоза на стента – ST, миокарден инфаркт – MI и спешна реваскуларизация). Въпреки че исхемичната полза е последователна през първата година, по-голямо намаление на исхемичните рецидиви след ACS е наблюдавано през първите дни след започване на лечението. Обратно, последващите (*post-hoc*) анализи показват статистически значимо увеличение на риска от кървене при по-мощните P2Y₁₂ рецепторни инхибитори, което се появява предимно по време на поддържащата фаза, след първия месец след ACS. TOPIC и TROPICAL-ACS са предназначени да изследват как да се намалят събитията на кървене, като се запази ефикасността.

TOPIC (Време на тромбоцитна инхибиция след остър коронарен синдром - *Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва пациенти с ACS, които се нуждаят от перкутанна коронарна интервенция (PCI). Пациентите на аспирин и по-мощен P2Y₁₂ блокер и без нежелано събитие в рамките на един месец са били разпределени да преминат на фиксирани дози аспирин плюс клопидогрел (деескалирана двойна антитромбоцитна терапия – *de-escalated dual antiplatelet therapy*, DAPT) или да продължат своята лекарствена схема (непроменена DAPT).

Анализирани са общо 645 от 646 пациенти MI с ST елевация (STEMI) или MI без ST елевация (NSTEMI) или нестабилна стенокардия (деескалирана DAPT (n=322); непроменена DAPT (n=323). Проследяване на първата година е извършено при 316 пациенти (98,1%) в групата на деескалирана DAPT и 318 пациенти (98,5%) в групата на непроменена DAPT. Медианата на проследяване за двете групи е 359 дни. Характеристиките на изследваната кохорта са сходни в двете групи.

Първичният резултат, съставна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт, спешна реваскуларизация и кървене по BARC (академичен изследователски консорциум по кървене – *Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 на 1-вата година след ACS, е настъпил при 43 пациенти (13,4%) в групата на деескалирана DAPT и 85 пациенти (26,3%) в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$). Тази статистически значима разлика се дължи основно на по-малко събития на кървене, без да се наблюдава разлика при крайните точки за исхемия ($p=0,36$), докато кървене по BARC ≥ 2 се наблюдава по-рядко в групата на деескалирана DAPT (4,0%), спрямо 14,9% в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$). Събития на кървене, определени като всички степени по BARC, се наблюдават при 30 пациенти (9,3%) в групата на деескалирана DAPT и 76 пациенти (23,5%) в групата на непроменена DAPT ($p<0,01$).

TROPICAL-ACS (Изследване на отговора към тромбоцитна инхибиция при хронична антитромбоцитна терапия за остър коронарен синдром - *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Това рандомизирано, открито изпитване включва 2 610 положителни за биомаркер пациенти с ACS след успешна PCI. Пациентите са рандомизирани да получават празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0 – 14) (n=1306) или празугрел 5 или 10 mg/ден (Дни 0 – 7), след което са деескалирани на клопидогрел 75 mg/ден (Дни 8 – 14) (n=1304), в комбинация с АСК (<100 mg/ден). На 14-ия ден е проведено изследване на тромбоцитната функция (*platelet function testing*, PFT). Пациентите, лекувани само с празугрел, са продължили на празугрел в продължение на 11,5 месеца.

Деескалираните пациенти са били подложени на високочувствителен тест на тромбоцитна реактивност (*high platelet reactivity*, HPR). Ако HPR е ≥ 46 единици, пациентите са били

ескалирани обратно на празугрел 5 или 10 mg/ден за 11,5 месеца; ако HPR е <46 единици, пациентите са продължили на клопидогрел 75 mg/ден за 11,5 месеца. Следователно водещата група на деескалация включва пациенти на празугрел (40%) или клопидогрел (60%). Всички пациенти са продължили на аспирин и са проследени в продължение на една година.

Първичната крайна точка (комбинирана честота на сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт (MI), инсулт и кървене по BARC ≥ 2 степен на 12 месеца) е изпълнена, което показва не-малка ефикасност. Деветдесет и пет пациенти (7%) във водещата група на деескалация и 118 пациенти (9%) в контролната група (p на неинфериорност = 0,0004) са имали събитие. Водещата група на деескалация не е довела до повишен комбиниран риск от исхемични събития (2,5% в групата на деескалация спрямо 3,2% в контролната група; p на неинфериорност = 0,0115), нито на основната вторична крайна точка кървене по BARC ≥ 2 степен (5%) в групата на деескалация спрямо 6% в контролната група ($p=0,23$). Кумулативната честота на събития на кървене от всички степени (клас по BARC 1 до 5) е 9% (114 събития) във водещата група на деескалация, спрямо 11% (137 събития) в контролната група ($p=0,14$).

Двойна антитромбоцитна терапия (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) при остър лек IS или TIA с умерен до висок риск

DAPT с комбинация клопидогрел и АСК като лечение за предотвратяване на инсулт след остър лек IS или TIA с умерен до висок риск е оценена в две рандомизирани проучвания, спонсирани от изследователя (investigator-sponsored studies, ISS) - CHANCE и POINT - с данни за клинични резултати за безопасност и ефикасност.

CHANCE (клопидогрел при високорискови пациенти с остри неинвалидизиращи мозъчносъдови събития - *Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 5 170 пациенти от Китай с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или остър лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Пациентите в двете групи са получили открито АСК на Ден 1 (в доза, варираща от 75 до 300 mg, по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел-АСК, са получили натоварваща доза 300 mg клопидогрел на Ден 1, последвана от доза 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти, и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 21-ви. Пациентите, рандомизирани в групата на АСК, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти и АСК в доза 75 mg на ден в дните от 2-ри до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност е всяко ново събитие на инсулт (исхемичен и хеморагичен) пред първите 90 дни след остър лек IS или TIA с висок риск. Това е настъпило при 212 пациенти (8,2%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 303 пациенти (11,7%) в групата на АСК (коефициент на риск [HR], 0,68; 95% доверителен интервал [CI], 0,57 до 0,81; $P < 0,001$). IS е настъпил при 204 пациенти (7,9%) в групата на клопидогрел – АСК в сравнение с 295 (11,4%) в групата на АСК (HR, 0,67; 95% CI, 0,56 до 0,81; $P < 0,001$). Хеморагичен инсулт е наблюдаван при 8 пациенти във всяка от двете групи в изпитването (0,3% от всяка група). Умерен или тежък кръвоизлив е наблюдаван при седем пациенти (0,3%) в групата на клопидогрел – АСК и при осем (0,3%) в групата на АСК ($P = 0,73$). Честотата на всяко събитие на кървене е 2,3% в групата на клопидогрел – АСК, в сравнение с 1,6% в групата на АСК (HR, 1,41; 95% CI, 0,95 до 2,10; $P = 0,09$).

POINT (Инхибиране, насочено към тромбоцитите при новопоявила се TIA и лек исхемичен инсулт – *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Това рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично изпитване включва 4 881 пациенти от цял свят с остра TIA (ABCD2 скор ≥ 4) или лек инсулт (NIHSS ≤ 3). Всички пациенти в двете групи са получавали открито АСК в дните от 1-ви до 90-ти (50-325 mg по преценка на лекуващия лекар). Пациентите, рандомизирани в групата на клопидогрел, са получили натоварваща доза 600 mg клопидогрел на 1-ви ден, последвана от 75 mg клопидогрел на ден в дните от 2-ри до 90-ти. Пациентите, рандомизирани в групата на плацебо, са получавали плацебо версия на клопидогрел в дните от 1-ви до 90-ти.

Първичният резултат за ефикасност е съставна от големи исхемични събития (IS, МИ или смърт от исхемично съдово събитие) на Ден 90. Това е настъпило при 121 пациенти (5,0%), получавали клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 160 пациенти (6,5%), получавали АСК самостоятелно (HR, 0,75; 95% CI, 0,59 до 0,95; P = 0,02). Вторичният резултат IS е настъпил при 112 пациенти (4,6%), получавали клопидогрел плюс АСК, в сравнение с 155 пациенти (6,3%), получавали АСК самостоятелно (HR, 0,72; 95% CI, 0,56 до 0,92; P = 0,01). Първичният резултат за безопасност голям кръвоизлив е настъпил при 23 от 2 432 пациенти (0,9%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 10 от 2 449 пациенти (0,4%), получавали АСК самостоятелно (HR, 2,32; 95% CI, 1,10 до 4,87; P = 0,02). Неголям кръвоизлив е настъпил при 40 пациенти (1,6%), получавали клопидогрел плюс АСК и при 13 (0,5%), получавали АСК самостоятелно (HR, 3,12; 95% CI, 1,67 до 5,83; P < 0,001).

Анализ във времето на проучванията CHANCE и POINT

Не е наблюдавана полза по отношение на ефикасността от продължаването на DAPT след 21 дни. Направено е разпределение във времето на големите исхемични събития и големи кръвоизливи според назначеното лечение, за да се анализира влиянието на краткосрочния курс на DAPT.

Таблица 1- Разпределение във времето на големи исхемични събития и големи кръвоизливи според назначеното лечение в проучванията CHANCE и POINT

		No. събития			
Резултати в CHANCE и POINT	Назначено лечение	Общо	1-ва седмица	2-ра седмица	3-та седмица
Големи исхемични събития	АСК (n=5 035)	458	330	36	21
	CLP+АСК (n=5 016)	328	217	30	14
	Разлика	130	113	6	7
Голям кръвоизлив	АСК (n=5 035)	18	4	2	1
	CLP+АСК (n=5 016)	30	10	4	2
	Разлика	-12	-6	-2	-1

Предсърдно мъждене

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни проучвания 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 показва, 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 МИ, или доказано коронарно артериално заболяване; лекувани за системна хипертония; прекаран инсулт, преходна исхемична атака (TIA), 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, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити < 50 x 10⁹/l), необходимост от клопидогрел или перорални антикоагуланти (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, MI, 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 кърмачета до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел беше оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и кърмачета 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 беше сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 75 mg/дневно.

В еедно рандомизирано двойно-сляпо, паралелно групово проучване (CLARINET) 906 пациенти-деца (новородени и кърмачета), с цианотично вродено сърдечно заболяване, с палиативно поставен системно-белодробен артериален шънт, бяха 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 беше 20 дни. Приблизително 88% от пациентите получаваха едновременно АСК (в дози от 1 до 23 mg/kg/дневно). Не беше 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) (вижте точка 4.2). Кървенето беше най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция и в двете групи – на клопидогрел и плацебо, като не беше наблюдавана значима разлика в честотата на кървене между групите. При продължителното проследяване на безопасността при това проучване, 26 пациенти с все още наличен шънт на възраст 1 година са получавали клопидогрел до 18-месечна възраст. Не са били наблюдавани нови съображения относно безопасността по време на това продължително проследяване.

Проучванията CLARINET и PICOLO са били 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 основният циркулиращ (неактивен) метаболит, 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. Средните максимални концентрации на непроменения клопидогрел в плазмата (приблизително 2.2-2.5 ng/ml след еднократна перорална доза от 75 mg) настъпват 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.

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 главно от CYP ензимите, включващи CYP1A2, CYP2B6 и CYP13A4. 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 ¹⁴C 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 антиагрегантните 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 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. Пациент със статус на слаб метаболизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизирани 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 метаболизирани групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболизатори) оценява фармакокинетиката и антиагрегантните 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, антиагрегантните 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 метаболитизиращи 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), 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 метаболитизиращ 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 известна при тези специални популации.

Бъбречно нарушение

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно при пациентите 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 кръвенето е сходно, с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти, клиничната поносимост е била добра.

Чернодробно нарушение

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно нарушение, 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

При предклиничните проучвания при плъхове и маймуни песоглавец най-често се установяват чернодробни промени. Те възникват при дози надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са получавали клинична доза от 75 mg/дн. и 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 плъхове и маймуни песоглавец 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 от 75 mg/дневно).

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

Ярдо 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 (полиетиленгликол)

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 Данни за опаковката

Блистер OPA/Al/PVC-Al, съдържащ 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 и 100 филмирани таблетки, в кутия.

Блистер от OPA/Al /PVC-Al с отбелязани дните на седмицата, съдържащ 7, 14, 28, 56, 84 филмирани таблетки в картонена опаковка.

Блистер от OPA/Al /PVC-Al с перфорирани единични гнезда, съдържащ 30 x 1 и 50 x 1 филмирани таблетки в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожава в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/559/001-016

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

Дата на първото разрешаване: 21 Септември 2009

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 22 Май 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за това лекарство можете да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Германия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Taw Pharma 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

7 филмирани таблетки
7 филмирани таблетки - блистер с отбелязани дните на седмицата
14 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки - блистер с отбелязани дните на седмицата
28 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки - блистер с отбелязани дните на седмицата
30 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
50 x 1 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки - блистер с отбелязани дните на седмицата
84 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки - блистер с отбелязани дните на седмицата
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 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

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

7 филмирани таблетки: EU/1/09/559/001
14 филмирани таблетки: EU/1/09/559/002
28 филмирани таблетки: EU/1/09/559/003
30 филмирани таблетки: EU/1/09/559/004
50 филмирани таблетки: EU/1/09/559/005
56 филмирани таблетки: EU/1/09/559/006
84 филмирани таблетки: EU/1/09/559/007
90 филмирани таблетки: EU/1/09/559/008
100 филмирани таблетки: EU/1/09/559/009
30 x 1 филмирани таблетки: EU/1/09/559/010
50 x 1 филмирани таблетки: EU/1/09/559/011
7 филмирани таблетки с отбелязани дните на седмицата: EU/1/09/559/012
14 филмирани таблетки с отбелязани дните на седмицата: EU/1/09/559/013
28 филмирани таблетки с отбелязани дните на седмицата: EU/1/09/559/014
56 филмирани таблетки с отбелязани дните на седмицата: EU/1/09/559/015
84 филмирани таблетки с отбелязани дните на седмицата: EU/1/09/559/016

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 Taw Pharma 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 (кутии от 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 и 100)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg филмирани таблетки

клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ОТБЕЛЯЗАНИ ДНИТЕ НА СЕДМИЦАТА (кутии от 7, 14, 28, 56 или 84 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg филмирани таблетки

клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Дни на седмицата

Пон

Вт

Ср

Чт

Пт

Сб

Нд

Седмица 1

Седмица 2 (за опаковките от 14, 28, 56, 84)

Седмица 3 (за опаковките от 28, 56, 84)

Седмица 4 (за опаковките от 28, 56, 84)

В. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Clopidogrel Taw Pharma 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 имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и 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, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Clopidogrel Taw Pharma и за какво се използва.

Clopidogrel Taw Pharma, съдържа клопидогрел и принадлежи към група лекарства, наречени антиагрегантни лекарствени продукти. Тромбоцитите са много малки кръвни 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 Taw Pharma 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).

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

- Имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза) и
- Имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт или имате състояние известно като периферно артериално заболяване, или
- Сте имали тежка гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или “миокарден инфаркт” (сърдечен удар). 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, използвани като обезболяващи и понижаващи температурата, както и предотвратяващи съсирването на кръвта) от Вашия лекар.
- Сте имали симптоми на мозъчен инсулт, които са преминали в рамките на кратък период от време (известен също като преходна исхемична атака), или исхемичен мозъчен инсулт с лека степен на тежест. Може да Ви бъде предписана и ацетилсалицилова киселина от Вашия лекар, приемът на която да започне в рамките на първите 24 часа.
- 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 Taw Pharma плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma

Не приемайте Clopidogrel Taw Pharma:

- Ако сте алергични към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- 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 да приемете Clopidogrel Taw Pharma.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Clopidogrel Taw Pharma ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас.

- ако сте изложен на риск от кървене като:
 - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва)
 - нарушение на кръвта, които Ви предразполага 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.
- ако сте имали алергия или реакция към някое от лекарствата, използвани за лечение на Вашето заболяване.
- ако в миналото сте имали нетравматичен мозъчен кръвоизлив

Докато приемате Clopidogrel Taw Pharma:

- 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.

Не давайте това лекарство на деца, защото няма ефект.

Други лекарства и Clopidogrel Taw Pharma

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

Някои лекарства може да окажат влияние върху действието на Clopidogrel Taw Pharma и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар ако употребявате:

- Лекарства, които може да повишат риска от кървене като:
 - 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 друго лекарство за инжектиране, използвано за намаляване съсирването на кръвта,
 - тиклопидин или други антиагрегантни лекарства,
 - селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин (включително, но не ограничаващо се с флуоксетин или флувоксамин), лекарства обикновено използвани за лечение на депресия,
 - рифампицин (използван за лечение на тежки инфекции)
- омепразол или езомепразол, лекарства, използвани за лечение на стомашно неразположение,
- флуконазол или вориконазол, лекарства за лечение на гъбични инфекции,
- ефавиренц или други антиретровирусни лекарства (използвани за лечение на ХИВ 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.
- опиоиди: докато се лекувате с клопидогрел, трябва да уведомите Вашия лекар преди да Ви бъде предписан опиоид (използван за лечение на силна болка);
- розувастатин (използван за понижаване на нивото на холестерола Ви).

Ако сте преживели тежка гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), преходна исхемична атака или исхемичен мозъчен инсулт с лека степен на тежест, може да Ви бъде предписан Clopidogrel Taw Pharma в комбинация с ацетилсалицилова киселина, вещество, съдържащо се в много лекарства, използвани като обезболяващи и понижаващи температурата. Случайната употреба на ацетилсалицилова киселина (не повече от 1 000 mg за всеки период от 24 часа), не би трябвало да причинява проблем, но продължителната употреба при други обстоятелства трябва да се обсъди с Вашия лекар.

Clopidogrel Taw Pharma с храна и напитки

Clopidogrel Taw Pharma може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

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

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Clopidogrel Taw Pharma. Ако забременеете докато приемате Clopidogrel Taw Pharma 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 приемете това лекарство.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на всяко лекарство.

Шофиране и работа с машини

Clopidogrel Taw Pharma е малко вероятно да засегне способността Ви да шофирате или работата с машини.

Clopidogrel Taw Pharma съдържа хидрогенирано рициново масло

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

3. Как да приемате Clopidogrel Taw Pharma

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

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

За лечение на силна гръдна болка в резултат на нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт, Вашият лекар може да Ви даде 300 mg или 600 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 или 8 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това препоръчваната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Taw Pharma дневно, както е посочено по-горе.

Ако сте имали симптоми на мозъчен инсулт, които са преминали в рамките на кратък период от време (известен също като преходна исхемична атака), или исхемичен мозъчен инсулт с лека степен на тежест, Вашият лекар може да Ви предпише 300 mg Clopidogrel Taw Pharma (4 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Taw Pharma на ден, както е описано по-горе, и ацетилсалицилова киселина в продължение на 3 седмици. След това лекарят ще предпише Clopidogrel Taw Pharma самостоятелно или ацетилсалицилова киселина самостоятелно.

Трябва да приемате Clopidogrel Taw Pharma толкова дълго колкото ви го е предписал Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel Taw Pharma

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

Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel Taw Pharma

Ако сте пропуснали да вземете дозата Clopidogrel Taw Pharma, 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.

При блистерите, съдържащи 7, 14, 28, 56, 84 филмирани таблетки (с отбелязаните дни на седмицата) Вие може да проверите деня, в който сте приели последната таблетка Clopidogrel Taw Pharma, съобразно отпечатаните дни на седмицата.

Ако сте спрели приема на Clopidogrel Taw Pharma

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

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашият 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:

- висока температура, признаци на инфекция или прекалена умора. Това може да се дължи на понижаване стойностите на някои кръвни клетки, което е рядко.
- 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 “Предупреждения и предпазни мерки”).
- подуване на устата или нарушение на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция съобщавана за Clopidogrel Taw Pharma 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 Taw Pharma

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 “Предупреждения и предпазни мерки”).

Други съобщени 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 със или без болка в гърба; висока температура, 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; объркване; 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, симптоми на постоянно ниска кръвна захар.

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 или медицинска сестра. 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 Taw Pharma

Да се съхранява 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 Taw Pharma

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

Другите съставки са):

- Ядро на таблетката: целулоза микрокристална, силициев диоксид колоиден безводен, кросповидон (тип А), макрогол 6000, хидрогенирано рициново масло (вижте в точка 2 “Clopidogrel Taw Pharma съдържа хидрогенирано рициновомасло”).
- Таблетна обвивка: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), талк и макрогол 3000.

Как изглежда Clopidogrel Taw Pharma и какво съдържа опаковката

Филмираните табелтки са розови, кръгли и двойно-изпъкнали.

Съществуват кутии с по 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 и 100 филмирани таблетки в блистери.

Съществува блистер с отбелязани дните на седмицата, съдържащ 7, 14, 28, 56, 84 филмирани таблетки в картонена опаковка.

Съществува блистер с перфорирани единични гнезда, съдържащ 30 x 1 и 50 x 1 филмирани таблетки в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

Ирландия

Производител

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Ceská republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp.z.o.o

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viатris Italy S.r.l

Tel: + +39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viатris OY

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство можете да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.