

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 13 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розови, кръгли, леко изпъкнали филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

За допълнителна информация виж точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

- Възрастни и пациенти в старческа възраст
Клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg с или без храна.
При пациенти с остър коронарен синдром:
 - Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg и след това продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като по-високите дози АСК са били свързани с по-висок риск от кървене, се препоръчва дозата АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клиничните изпитвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект е бил наблюдаван на 3-ия месец (вж. точка 5.1).
 - Остър инфаркт на миокарда с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като единична дневна доза от 75 mg, като се започне с натоварваща доза от 300 mg в комбинация с АСК и с или без тромболитици. При

пациентите над 75-годишна възраст, клопидогрел трябва да бъде започнат без натоварваща доза. Комбинираната терапия трябва да бъде започната колкото е възможно по-рано след появата на симптомите и да продължи поне четири седмици. Ползата от комбинацията на клопидогрел с АСК след четвъртата седмица не е била проучвана при тези обстоятелства (вж. точка 5.1).

- **Фармакогенетика**
Статус на слаб CYP2C19 метаболитизатор е свързан с намален отговор към клопидогрел. Оптималната схема на прилагане за слаби метаболитизатори все още не е определена (вж. точка 5.2).
- **Деца**
Безопасността и ефикасността на клопидогрел при деца и юноши не е установена.
- **Бъбречно увреждане**
При пациенти с бъбречно увреждане терапевтичният опит е ограничен (вж. точка 4.4).
- **Чернодробно увреждане**
При пациенти с умерено тежка степен на чернодробно заболяване, които е възможно да развият хеморагична диатеза, терапевтичният опит е ограничен (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Кървене и хематологични нарушения

Поради риск от кръвоизлив и хематологични нежелани лекарствени реакции, при поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението, незабавно трябва да се има предвид определяне на кръвната картина и/или други подходящи изследвания (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромбоцитни агенти, клопидогрел трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които може да са изложени на риск от усилено кървене вследствие на травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, инхибитори на грикопротеин IIb/IIIa или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително Cox-2 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци на кървене, включително и окултно кървене, особено през първите седмици на лечението и/или след инвазивни кардиологични процедури или операция. Едновременно приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи силата на кръвоизлива (вж. точка 4.5).

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

Тромботична Тромбоцитопенична Пурпура (ТТП)

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

Скорошен исхемичен инсулт

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: Основавайки се на литературни данни, пациентите с генетично намалена CYP2C19 функция имат по-ниска експозиция на активния метаболит на клопидогрел и понижени антитромбоцитни отговори, и обикновено показват по-висока честота на сърдечно-съдов инцидент водещ до миокарден инфаркт, отколкото при пациенти с нормална CYP2C19 функция (вж. точка 5.2).

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти: едновременното прилагане на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кръвоизлива (вж. точка 4.4).

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

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

Хепарин: в клинично изпитване проведено при здрави хора, клопидогрел не е наложил промяна на дозата на хепарин, нито е променил ефекта на хепарин върху коагулацията. Едновременното приложение на хепарин не е имало ефект върху инхибирането на тромбоцитната агрегация, предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин, което повишава риска от кървене. Затова едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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

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

Друго съпътстващо лечение:

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

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

Инхибитори на Протонната Помпа (ИПП):

В едно клинично изпитване с кръстосване на групите, клопидогрел (300 mg натоварваща доза и след това 75 mg дневно) е бил прилаган самостоятелно или с омепразол (80 mg по едно и също време с клопидогрел) в продължение на 5 дни. Експозицията на активния метаболит на клопидогрел се е понижила с 45% (Ден 1) и 40% (Ден 5) когато клопидогрел е бил прилаган заедно с омепразол. Средно инхибирането на тромбоцитната агрегация (ИТА) с 5 μ M ADP е било понижено с 39% (24 часа) и 21% (Ден 5) когато клопидогрел и омепразол са прилагани заедно. В друго изпитване е било установено, че приложението на клопидогрел и омепразол на интервал от 12 часа не е предотвратило тяхното взаимодействие, което вероятно се държи на инхибиторния ефект на омепразол върху CYP2C19. Предполага се, че езомепразол би имал сходно взаимодействие с клопидогрел.

От клиничните и наблюдателни изпитвания е била докладвана противоречива информация за клиничните ефекти на тези фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) взаимодействия по отношение на основните сърдечно-съдови инциденти. Като предпазна мярка, едновременната употреба на омепразол и езомепразол следва да се избягва (вж. точка 4.4). Няма убедителни данни за фармакодинамични взаимодействия между клопидогрел и други ИПП.

Няма доказателства, че други лекарства, намаляващи стомашната киселинност като H₂ блокери (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

Други лекарствени продукти:

За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия между клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти са проведени множество клинични

изпитвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия когато клопидогрел е бил прилаган едновременно с атенолол, нифедипин или атенолол и нифедипин. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не е била значително повлияна от едновременното прилагане с фенобарбитал или естрогени.

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

Данни от изпитвания с човешки чернодробни микрозоми са показали, че карбоксилната киселина, метаболит на клопидогрел би могла да инхибира активността на Цитохром P450 2C9. Това би могло да доведе до повишени плазмени нива на лекарствени продукти като фенитоин, толбутамид и НСПВС, които се метаболизират от Цитохром P450 2C9. Данни от изпитвания с CAPRIE са показали, че фенитоин и толбутамид могат безопасно да се прилагат едновременно с клопидогрел.

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

4.6 Бременност и кърмене

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

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на клопидогрел е била оценена при повече от 42 000 пациенти включени в клинични изпитвания, от които повече от 9 000 пациенти лекувани в продължение на 1 година или по-дълго. Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания CAPRIE, CURE, CLARITY и COMMIT се обсъждат по-долу. В проучването CAPRIE, клопидогрел в доза 75 mg дневно е бил сравняван с АСК в доза 325 mg дневно без значение на възрастта, пола и расата. Към резултатите от клиничните изпитвания са добавени и нежеланите лекарствени реакции получени от спонтанни съобщения.

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

В CARPIE, при пациенти лекувани с клопидогрел или АСК, общата честота на кървене е била 9,3%. Честотата на тежките случаи е била 1,4% с клопидогрел и 1,6% с АСК.

В CURE честотата на тежките кръвоизливи за комбинацията клопидогрел + АСК е била дозозависима от АСК (<100 mg: 2,6%; 100–200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), както е била и честотата на тежките случаи на кървене при плацебо + АСК (<100 mg: 2,0%; 100–200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). Рискът от кървене (животозастрашаващо, масивно, слабо, други видове) е намалял в хода на изпитването: 0-1 месец (клопидогрел: 9,6%; плацебо: 6,6%), 1–3 месеца (клопидогрел: 4,5%; плацебо 2,3%), 3-6 месеца (клопидогрел: 3,8%; плацебо: 1,6%), 6-9 месеца (клопидогрел: 3,2%; плацебо: 1,5%), 9-12 месеца (клопидогрел: 1,9%; плацебо: 1,0%). Не е имало повишен брой на случаи на масивно кървене с клопидогрел + АСК през първите 7 дни след коронарен байпас при пациенти, които са спрели терапията за повече от 5 дни преди операцията (4,4% клопидогрел + АСК спрямо 5,3% плацебо + АСК). При пациенти останали на лечение в продължение на 5 дни преди операцията за коронарен байпас, честотата е била 9,6% за клопидогрел + АСК и 6,3% за плацебо + АСК.

В CLARITY е имало общо увеличение на случаите на кървене в групата с клопидогрел + АСК (17,4%) спрямо групата с плацебо + АСК (12,9%). Честотата на случаите на тежки кръвоизливи е била сходна в двете групи (1,3% за групата с клопидогрел + АСК спрямо 1,1% за групата с плацебо + АСК). Тази находка е била съвместима с подгрупите определени по изходните характеристики и типа на фибринолитичната или хепаринова терапия.

В COMMIT общата честота на кръвоизливите извън централната нервна система и мозъчните кръвоизливи е била ниска и сходна в двете групи (0,6% за групата с клопидогрел + АСК и 0,5% за групата с плацебо + АСК съответно).

Нежеланите лекарствени реакции наблюдавани по време на клинични изпитвания или получени от спонтанни съобщения са представени в таблицата по-долу. Тяхната честота е определена като се използва следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органична класификация	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) (вж. точка 4.4), апластична анемия, панцитопения, агранулоцитоза, тежка тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Вътречерепен кръвоизлив (при някои случаи е съобщено за		Промени във вкуса

		фатален изход), главоболие, парестезия, замаяност		
Нарушения на окоото		Кръвоизлив в окоото (конюнктивален, очен, ретинален)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Тежък кръвоизлив, кръвоизлив от оперативната рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кървене от дишателната система (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазм, интерстициален пневмонит
Стомашно- чревни нарушения	Стомашно- чревен кръвоизлив, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна и дуоденална язва, гастрит, повръщане гадене, констипация, флатуленция	Ретроперитонеален кръвоизлив,	Стомашно-чревен и ретроперитонеален кръвоизлив с фатален изход, панкреатит, колит (включително улцерозен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, патологични результати от чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожните ткисани	Образуване на синини	Обрив, пруритус, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, еритематозен обрив, уртикария, екзема, плосък лишей (<i>lichen planus</i>)

Мускулоскелетни и костни нарушения и нарушения на съединителната тъкан				Мускуло-скелетни кръвоизливи (хемартрози), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на отделителната система		Хематурия		Гломерулонефрит, повишаване на креатинина в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кървене на мястото на убождане			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

Многократното приемане на 75 mg дневно води до съществено инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден; тя нараства прогресивно и достига

стационарно състояние между Ден 3-ти и Ден 7-ми. При стационарно състояние, средното инхибиращо ниво наблюдавано при доза от 75 mg дневно е било между 40% и 60%. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно са се върнали към изходните стойности, обикновено в рамките на 5 дни след като лечението е било преустановено.

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 4 двойно слепи клинични изпитвания, включващи повече от 80 000 пациенти: CARPIE проучване, сравнително изпитване на клопидогрел спрямо АСК и CURE, CLARITY и COMMIT проучвания, сравняващи клопидогрел с плацебо, двата лекарствени продукта прилагани в комбинация с АСК и друга стандартна терапия.

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

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

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

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

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

Остър коронарен синдром

Проучването CURE е включвало 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна ангина или инфаркт на миокарда без Q-зъбец), и представящи се в първите 24 часа от началото на острия епизод на гръдна болка или симптоми на исхемия. Необходимо е било пациентите да имат промени в ЕКГ, показателни за новопоявила се исхемия или повишени стойности на сърдечните ензими, или тропонин I или T, най-малко два пъти над горната граница на нормата. Пациентите са били рандомизирани да получат клопидогрел (300 mg натоварваща доза последвана от 75 mg дневно, N=6 259) или плацебо (N=6 303), и двете групи в комбинация с АСК (75–325 mg веднъж дневно), както и други стандартни терапии. Пациентите са били лекувани в продължение на до 1 година. В проучването CURE 823 (6,6%) пациенти са получавали едновременно и терапия с GPIIb/IIIa рецепторен антагонист.

При повече от 90 % от пациентите е бил прилаган хепарин и относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително променена от едновременната терапия с хепарин.

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

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

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

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

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

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

Изпитването CLARITY е включвало 3 491 пациенти с начало на симптомите на МИ с ST-елевация до 12 часа и планирани за тромболитична терапия. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно, $n=1\ 752$) или плацебо ($n=1\ 739$), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg дневно), фибринолитично лекарство и ако е подходящо хепарин. Пациентите са

проследявани в продължение на 30 дни. Първичната крайна точка е била появата на запушена артерия свързана с инфаркта на ангиографията преди изписване или смърт, или рецидив на МИ преди коронарната ангиография. За пациенти, които не са били подложени на ангиография, първичната крайна точка е била смърт или рецидив на инфаркта на миокарда до 8-я ден или до дехоспитализацията. Популацията от пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% от пациентите са били на възраст на или над 65 години. Общо 99,7% от пациентите са получили фибринолитици (фибрин-специфични: 68,7%, неспецифични: 31,1%), 89,5% хепарин, 78,7% бета блокери, 54,7% АСЕ-инхибитори и 63% статини.

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Метаболизъм

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг осъществяван от множество цитохроми 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. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro* се свързва бавно и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

Елиминиране

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

Фармакогенетика

Няколко полиморфни CYP450 ензими активират клопидогрел. CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката и антитромбоцитните ефекти на активния метаболит на клопидогрел измерени чрез анализ на *ex vivo* тромбоцитна агрегация, се различават в зависимост от CYP2C19 генотипа. CYP2C19*алелът съответства на цялостен функционален метаболизъм, докато CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите съответстват на намален метаболизъм. CYP2C19*2 и CYP2C19*3 алелите са отговорни за 85% от намалената функция при бялата раса и 99% при азиатците. Други алели свързани с намаления метаболизъм включват CYP2C19*4, *5, *6, *7, и *8, но те се срещат по-рядко в общата популация. Публикуваните честоти за обичайните фенотипове и генотипове са отразени в таблицата по-долу.

Фенотипна и генотипна честота на CYP2C19

	Честота (%)		
	Бяла раса (n=1356)	Черна раса (n=966)	Азиатци (n=573)
Екстензивен метаболизъм: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Междинен метаболизъм: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Слаб метаболизъм: CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3		4	14

Към днешна дата, влиянието на CYP2C19 генотипа върху фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел е било оценено при 227 индивида от 7 описани изпитвания. Намаленият CYP2C19 метаболизъм при междинни и слаби метаболитатори понижава C_{max} и AUC на активния метаболит с 30 - 50% след натоварващи дози от 300 или 600 mg и поддържаща доза от 75 mg. Резултат от понижената експозиция на активния метаболит е по-ниска тромбоцитна инхибция или по-висока остатъчна тромбоцитна реактивност. Според данните, намалени антитромбоцитни отговори към клопидогрел са описани за междинни и слаби метаболитатори при 21 описани изпитвания, включващи 4 520 индивида. Сравнителната разлика в антитромбоцитния отговор между генотипните групи варира между проучванията, в зависимост от използвания за оценка на отговора метод, но обикновено е по-висок от 30%.

Връзката между генотипа и резултата от лечението с клопидогрел е оценена в анализи последвали 2 клинични изпитвания (подпроучване CLARITY [n=465] и TRITON-TIMI 38 [n=1 474]) и 5 кохортни проучвания (общо n=6 489). В CLARITY и едно от кохортните изпитвания (n=65; Trenk), честотата на сърдечносъдовите инциденти не се е различавала значително в зависимост от генотипа. В TRITON-TIMI 38 и 3 от кохортните изпитвания (n=3 516; Collet, Sibbing, Giusti), пациентите с нарушен метаболитен статус (общо междинен и слаб) са имали по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти (смърт, миокарден инфаркт и инсулт) или тромбоза на стента, в сравнение с екстензивните метаболитатори. В петото кохортно изпитване (n=2 208; Simon), повишена честота на инцидентите е наблюдавана само при слаби метаболитатори.

Фармакогенетично изследване може да идентифицира генотипа свързан с вариабилност в активността на CYP2C19.

Възможно е наличието на генетични варианти на други CYP2C19 ензими с ефект върху способността за образуване на активния метаболит на клопидогрел.

Специални популации

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

Бъбречни нарушения

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

Чернодробни нарушения

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

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

Филмово покритие

Хидроксипропилцелулоза (Е463)
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, червен (Е172)
Талк
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Холандия

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

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, така както е описана във версия 8 от ноември 2009, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, която да функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

ПДБ

Цикълът на подаване на ПДБ на **Clopidogrel Teva Generics B.V.** трябва да следва цикъла на подаване на ПДБ на референтния лекарствен продукт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрохлорид)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО 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

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Холандия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 филмирани
таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clonidogrel Teva Generics B.V. 75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Generics B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (28x1 филмирани таблетки – календарна опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg филмирани таблетки
Клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Generics B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Пн
Вт
Ср
Чт
Пт
Сб
Нд

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg филмирани таблетки Клопидогрел (Clopidogrel)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

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

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. се прилага за предпазване от образуването на кръвни съсиреци (тромби) в уплътнените кръвоносни съдове (артерии), процес известен като атеротромбоза, което води до атеротромботични инциденти (като инсулт, коронарен инцидент, или смърт).

На Вас Ви е предписан Ви е Clopidogrel Teva Generics B.V. за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци и намаляване риска от тези сериозни инциденти защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза) и
- Вие имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване или
- Вие сте имали тежка гръдна болка, състояние известно като “нестабилна стенокардия” или “миокарден инфаркт” (коронарен инцидент). За лечение на това състояние Вашия лекар може да постави стент в блокираната или стеснената артерия за да възстанови ефективния кръвен поток. Може да Ви бъде предписана и ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства ползвани като обезболяващи и понижаващи температурата, както и предотвратяващи съсирването на кръвта) от Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Не приемайте Clopidogrel Teva Generics B.V.

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на Clopidogrel Teva Generics B.V.
- ако страдате от друго заболяване, което понастоящем може да доведе до кървене, като стомашна язва.

- ако страдате от тежко чернодробно заболяване

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

Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

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

Докато приемате Clopidogrel Teva Generics B.V.:

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. не се препоръчва за употреба при деца или юноши .

Прием на други лекарства

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

Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Clopidogrel Teva Generics B.V. и обратно

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако употребявате

- перорални антикоагуланти, лекарства използвани за намаляване съсирването на кръвта,
- нестероидни противовъзпалителни лекарства, обичайно използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите,
- хепарин или каквото и да е друго лекарство за намаляване съсирването на кръвта,
- инхибитор на протонната помпа (напр. омепразол) за разстроен стомах,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин, или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- циметидин, лекарство за лечение на разстроен стомах,
- флуоксетин, флувоксаминили моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,

- тиклопидин, друго антитромботично средство.

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

Прием на Clopidogrel Teva Generics B.V. с храна и напитки

Вие можете да приемате Clopidogrel Teva Generics B.V. с или без храна.

Бременност и кърмене

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

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

Посъветвайте се с Вашия лекар относно възможността да кърмите докато приемате Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Clopidogrel Teva Generics B.V. да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. съдържа хидрогенирано рициново масло, което може да предизвика стомашно неразположение или диария.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Винаги приемайте Clopidogrel Teva Generics B.V., точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

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

Вие трябва да продължите да приемате Clopidogrel Teva Generics B.V. толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel Teva Generics B.V.

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

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

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

Ако сте спрели приема на Clopidogrel Teva Generics B.V.

Не спирайте приема на Clopidogrel Teva Generics B.V. без преди това да го обсъдите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Clopidogrel Teva Generics B.V. може да предизвика нежелани реакции въпреки, че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате:

- повишена температура, признаци на инфекция или прекомерна уморемост. Тези прояви може да се дължат на рядко понижаване стойностите на някои кръвни клетки.
- признаци за чернодробни проблеми като пожълтяване на кожата или бялото на очите (жълтеница), които могат да са или да не са свързани с кръвене, появящо се под кожата като червени точки (подобни на убождане от карфица) и/или обърканост (вж. точка 2 "Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel Teva Generics B.V.").- оток в устата или кожни нарушения като обриви, сърбеж или образуване на мехури по кожата. Тези прояви могат да са признаци на алергична реакция.

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция (засяга 1 до 10 потребители на 100) при Clopidogrel Teva Generics B.V. е кръвене.

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

Ако имате продължително кървене докато приемате Clopidogrel Teva Generics B.V. е кървене.

Ако се порежете или нараните, може да отнеме малко повече от обичайното време за да спре кървенето. Това е свързано с начина на действие на лекарството да предотвратява образуването на кръвни съсиреци. При малки порязвания и наранявания като напр. порязване по време на бръснене, това обикновено е без значение. Ако обаче кървенето Ви безпокои, трябва да се свържете незабавно с Вашия лекар (вж. точка 2 "Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel Teva Generics B.V.").

Други нежелани лекарствени реакции съобщавани при Clopidogrel Teva Generics B.V. са:

Чести нежелани реакции (засягат 1 до 10 потребители на 100): Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

Нечести нежелани реакции (засягат 1 до 10 потребители на 1 000): 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 (засягат 1 до 10 потребители на 10 000): Световъртеж.

Много редки нежелани реакции (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000): Жълтеница, силна коремна болка с или без болка в гърба, треска, затруднения в дишането понякога придружени с кашлица, общи алергични реакции, оток на устата, мехури по кожата, алергични кожни реакции, възпаление на устната лигавица (стоматит), понижаване на кръвното налягане, обърканост, халюцинации, ставна болка, мускулна болка, промяна във вкуса.

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

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

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Clopidogrel Teva Generics B.V. 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.

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

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Clopidogrel Teva Generics B.V.

- Активното вещество е клопидогрел. Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрохлорид).
- Другите съставки в ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон (тип А), макрогол 6000, хидрогенирано рициново масло в ядрото на таблетката и хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), талк и пропиленгликол във филмовото покритие.

Как изглежда Clopidogrel Teva Generics B.V. и какво съдържа опаковката

- Филмираните таблетки са розови, кръгли и леко изпъкнали.
- Продуктът се предлага в кутии с 28, 30, 50, 56, 84, 90 или 100 филмирани таблетки в блистери или кутии с 28x1, 28x1 (календарна опаковка), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 или 100x1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Холандия

Производител

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Холандия

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

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

Polska

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

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 78 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

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

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"

Tel: +370 5 266 02 03

Дата на последно одобрение на листовката:

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

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба