

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clpidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки  
Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Clpidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (clpidogrel) (като хидрогенсулфат).

*Помощни вещества с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg лактоза и 3,3 mg хидрогенирано рициново масло.

Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg клопидогрел (clpidogrel) (като хидрогенсулфат).

*Помощни вещества с известно действие:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 12 mg лактоза и 13,2 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Clpidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли, двойно-изпъкнали, с надпис “75“ на едната страна и “1171” на другата страна.

Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

Розови, продълговати с гравирани надпис “300“ на едната страна и “1332” на другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Вторично предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

- Възрастни пациенти с 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 медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична 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 ТИА с умерен до висок риск (ABCD2<sup>1</sup> скор  $\geq 4$ ) или с лек IS (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) в рамките на 24 часа от събитието.

#### 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 антагонисти на витамин К (VKA) и които имат нисък риск за кървене, клопидогрел е показан в комбинация с АСК за предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти, включително инсулт.

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни и старческа възраст*

#### Clopidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

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

#### Clopidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

Тази таблетка от 300 mg клопидогрел е предназначена за прилагане като натоварваща доза.

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 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 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: 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).

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

При възрастни пациенти с ТИА с умерен до висок риск (ABCD2 скор  $\geq 4$ ) или с лек IS (NIHSS  $\leq 3$ ) 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.

---

<sup>1</sup> Възраст, кръвно налягане, клинични характеристики, продължителност и диагноза захарен диабет

<sup>2</sup> Скала за инсулт на Националните институти по здравеопазване

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

Ако е пропусната доза:

- В рамките на по-малко от 12 часа след редовно определеното време: пациентите трябва да приемат дозата незабавно и после да приемат следващата доза в редовно определеното време.
- При повече от 12 часа: пациентите трябва да приемат следващата доза в редовно определеното време и не трябва да удвояват дозата.

#### *Педиатрична популация*

Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения относно ефикасността (вж. точка 5.1).

#### *Бъбречно увреждане*

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

#### Начин на приложение

За перорално приложение

Може да се прилага със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

- Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 2 или 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 реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания, в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Подобно на други антитромботични средства, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния и при пациенти, лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин Пб/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), 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). 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 съобщават на 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 възраст  $\geq 75$  години поради повишен риск от кървене при тази популация.

#### 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 потенциално фатално 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 тромбoplastиново време (аРТТ) със или без кървене, трябва да се има предвид придобита хемофилия. Пациентите с потвърдена диагноза придобита хемофилия трябва да се наблюдават и лекуват от специалист и приложението на клопидогрел трябва да се преустанови.

#### Скорошен исхемичен инсулт

##### *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 е лек (NIHSS >4)*

Предвид липсата на данни, не се препоръчва използването на двойна антиромбоцитна 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 антиромбоцитна 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 антиромбоцитна терапия.

#### Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

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

Тъй като клопидогрел се метаболизира частично 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 СYP 2C19 инхибитори (вж. точка 4.5 за списък на СYP2C19 инхибитори, вж. също точка 5.2).

Употребата на лекарствени продукти, които индуцират активността на СYP2C19, се очаква да доведе до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел и може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на СYP2C19 (вж. точка 4.5).

#### Субстрати на СYP2C8

Необходимо е повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с клопидогрел и лекарствени продукти, субстрати на СYP2C8 (вж. точка 4.5).

#### Кръстосана реактивност между тиенопиридините

При пациентите трябва да се снесе анамнеза за свръхчувствителност към тиенопиридини (като клопидогрел, тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Тиенопиридините могат да причинят леки до тежки алергични реакции, като обрив, ангиоедем или хематологични кръстосани реакции, като тромбоцитопения и неутропения. Пациенти, които са развили предишна алергична реакция и/или хематологична реакция към един 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 тиенопиридини.

#### 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 да се прилага с повишено внимание при тази популация (вж. точка 4.2).

#### Помощни вещества

Clopidogrel Zentiva съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Лекарствени продукти, свързани с риск от кървене

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

#### *Перорални антикоагуланти*

Едновременното 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 Пб/Ша инхибитори*

Клопидогрел трябва се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно глюкoпротеин Пб/Ша 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. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кървене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба 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 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 едновременното приложение на клопидогрел, фибрин или не-фибрин 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. точка 4.8).

### *Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)*

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 НСПВЛ обаче, понастоящем не е ясно дали има повишен риск от стомашно-чревно кървене с всички НСПВЛ. Следователно НСПВЛ, включително СОХ-2 инхибитори и клопидогрел трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание (вж. точка 4.4).

### *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs)*

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

### Друго съпътстващо лечение

#### *Индуктори на CYP2C19*

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

Рифампицин силно индуцира CYP2C19, което води както до повишени нива на активния метаболит на клопидогрел, така и до инхибиране на тромбоцитите, което в частност може да увеличи риска от кървене. Като предпазна мярка трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP2C19 (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 приложението 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 за клиничното значение на това фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие от гледна точка на значими сърдечно-съдови събития и от обсервационни и от клинични проучвания. Като предпазна мярка, едновременната употреба на омепразол или езомепразол трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Наблюдавано е по-слабо изразено понижаване на метаболитната експозиция с пантопрозол или лансопрозол.

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

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

#### *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 инхибиция може да бъде намалена при съпътстваща употреба на клопидогрел и ритонавир. Следователно, съпътстващата употреба на клопидогрел с подсилени АРТ терапии не се препоръчва.

#### Други лекарствени продукти

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

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

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



#### *Лекарствени продукти, субстрати на CYP2C8*

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

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

Както и при други перорални P2Y<sub>12</sub> 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<sub>max</sub>) след прилагане на доза 300 mg клопидогрел и 1,4 пъти (AUC) без ефект върху C<sub>max</sub> 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 преки или непреки вредни ефекти по отношение на 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 екскреция на клопидогрел в млякото. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Clopidogrel Zentiva.

#### 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

### Обобщение 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 и спонтанно.

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

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

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени в таблицата 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 системо-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, левкопения, еозинофилия	Неутропения, включително тежка неутропения	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (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 аутоимунен синдром, който може да доведе до тежка хипогликемия, особено при пациенти с HLA DRA4 подтип (почест при японската популация)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), глвоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия, агеузия

<b>Системо- органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>	<b>Много редки, с неизвестна честота*</b>
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кръвене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит, еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепатобилиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове

Системо- органен клас	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)), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен или ексфолиативен 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	Кървене на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, намален брой неутрофили, намален брой тромбоцити		

\* Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана 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 кървенето. 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: инхибитори на тромбоцитната агрегация с изключение на хепарин, АТС код: B01AC04.

#### 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 тромбоцитния му P2Y<sub>12</sub> рецептор, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитна активация от освободения АДФ.

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

#### Фармакодинамични ефекти

Многократното 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 доза 75 mg дневно е между 40 % и 60 %. Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности, обикновено 5 дни след прекъсване на лечението.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 7 двойно-слепи проучвания, включващи над 100 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и проучванията 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 (MI), пресен мозъчен инсулт или установена периферна артериална болест*

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

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

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

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

### *Остър коронарен синдром*

Проучването CURE включва 12 562 пациенти с остър коронарен синдром без елевация на ST 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 горната граница на нормата. Пациентите са рандомизирани 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 една година. В проучването CURE, 823 (6,6 %) пациенти получават едновременно и GPII/IIIa рецепторни антагонисти. Хепарин се прилага при повече от 90 % от пациентите, като относителната честота на кървене между клопидогрел и плацебо не е била значително повлияна от едновременната терапия с хепарин.

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния, отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] е 582 (9,3 %) в групата на клопидогрел и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %;  $p = 0,00009$ ) в групата на клопидогрел (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 проучването CURE 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 на съпътстващата първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в групата на клопидогрел и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редуция на относителния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, p=0,0005) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на статистически значимо намаление на честотата на миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията по повод на нестабилна стенокардия.

Резултатите, получени в групите с различни характеристики (напр. нестабилна стенокардия или MI без Q зъбец, различна степен на риск, диабет, необходимост от реваascularизация, 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 значима RRR от 26,2% в полза на клопидогрел за съпътстващата първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт) и също значима RRR от 23,9% за съпътстващата вторична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия). Освен това, профилът на безопасност на клопидогрел при тази подгрупа пациенти не предизвиква някакъв 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 ACE инхибитори). Ефикасността на клопидогрел е оценена независимо от дозата на АСК (75-325 mg веднъж дневно).

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

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

Петнадесет процента (15,0%) от пациентите в групата на клопидогрел и 21,7% в плацебо групата са достигнали първичната 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 фибринолитично лечение или хепарин.

Проучването с 2x2 факториален дизайн COMMIT е включило 45 852 пациенти с начало на симптоми, подозрителни за МИ с подкрепящи ЕКГ абнормни находки (напр. ST елевация, ST депресия или ляв бедрен блок) в рамките на последните 24 часа. Пациентите са получили клопидогрел (75 mg/ден, n=22 961) или плацебо (n=22 891), в комбинация с АСК (162 mg/ден), за 28 дни или до изписване от болницата. Съпътстващите първични 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  $\geq$  60 години (26%  $\geq$  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.

#### Деескалация на P2Y<sub>12</sub> рецепторни инхибитори при остър коронарен синдром

Преминаването от по-мощен P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 - МИ 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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 с МИ с ST елевация (STEMI) или МИ 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)  $\geq$  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  $\geq 2$  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  $\geq 46$  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, MI, инсулт и кървене по BARC  $\geq 2$  степен на 12 месеца) е изпълнена, което показва не по-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  $\geq 2$  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, спонсорирани 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 неинвалидиращи 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  $\geq 4$ ) или остър лек инсулт (NIHSS  $\leq 3$ ). 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)

през 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  $\geq 4$ ) или лек инсулт (NIHSS  $\leq 3$ ). 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, MI 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

Резултати в CHANCE и POINT	Назначено лечение	No. събития			
		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	30	10	4	2

(n=5,016)

Разлика -12 -6 -2 -1

---

### *Предсърдно мъждене*

Проучванията ACTIVE-W и ACTIVE-A, отделни изпитвания в програмата ACTIVE, включват пациенти с предсърдно мъждене (AF), които имат поне един рисков фактор за съдови инциденти. Въз основа на включващите критерии, лекарите са включвали в ACTIVE-W пациенти, ако са кандидати за терапия с антагонист на витамин К (VKA) (като варфарин). Проучването ACTIVE-A включва пациенти, които не могат да получат 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  $\geq 75$  години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет, изискващ лечение, или доказан прекаран MI, 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 CHADS<sub>2</sub> 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  $< 50 \times 10^9/l$ ), 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  $\geq 75$  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 деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5 µM АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи Clopidogrel Zentiva 75 mg/дневно.

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

Изпитванията CLARINET и PICOLO са проведени с използване на приготвен разтвор на клопидогрел. В проучване на относителната бионаличност при възрастни, приготвеният разтвор на клопидогрел показва сходна степен и малко по-висока скорост на абсорбция на главния циркулиращ (неактивен) метаболит, в сравнение с разрешената за употреба таблетка.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След еднократно и многократно перорално приложение на дози от 75 mg дневно, клопидогрел се абсорбира бързо. Средните максимални плазмени нива на непроменения клопидогрел (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 предимно от CYP2C19 с участието на няколко други CYP ензими, включително CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4. Активният тиолов метаболит, който е изолиран *in vitro*, се свързва бързо и необратимо към тромбоцитните рецептори, което инхибира тромбоцитната агрегация.

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

#### Елиминиране

След перорален прием на маркиран с C14 клопидогрел при хора, приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg, клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

#### Фармакогенетика

CYP2C19 е включен във формирането на активния метаболит и на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетиката на активния метаболит на клопидогрел и антитромбоцитните ефекти, 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 метаболитори 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 метаболитор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболитизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболитори. При слабите метаболитори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболитори. След схема на прилагане 300 mg/75 mg, антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболитори със средно IPA (5  $\mu$ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболитори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболитори. Когато слабите метаболитори приемат схемата 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 метаболитори, получаващи схемата 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи групи, получаващи схемата 300 mg/75 mg. Подходяща схема на прилагане 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 метаболитори и 72 % за слабите метаболитори, докато инхибирането на тромбоцитната агрегация (5  $\mu$ M ADP) е понижено с разлики в IPA от 5,9 % и 21,4 % съответно, в сравнение с екстензивните метаболитори.

Влиянието на CYP2C19 генотипа върху клиничния изход при пациенти, лекувани с клопидогрел, не е оценявано в проспективни, рандомизирани, контролирани изпитвания. Съществуват обаче редица ретроспективни анализи за оценка на този ефект при пациенти, лекувани с клопидогрел, за които има резултати за генотипа: CURE (n=2 721), CHARISMA

(n=2 428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1 477), и ACTIVE-A (n=601), както и известен брой публикувани кохортни проучвания.

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

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

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

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

### Специални популации

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

След многократно прилагане на доза от 75 mg клопидогрел дневно в продължение на 10 дни при пациенти с тежко чернодробно увреждане, инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е 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 от клиничните инциденти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При предклиничните проучвания при плъхове и маймуни, най-често наблюдаваните ефекти са чернодробни промени. Те възникват при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно и са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Не е наблюдаван ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

При много високи дози е установена и нарушена стомашна поносимост (гастрит, стомашни ерозии и/или повръщане) на клопидогрел при плъхове и маймуни.

Няма данни 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 експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро:*

Манитол (E421)  
Макрогол 6000  
Микрокристална целулоза  
Хидрогенирано рициново масло  
Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза

*Обвивка:*

Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Триацетин (E1518)  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)

*Полиращо средство:*

Карнаубски восък

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

В PVC/PVDC/алуминиеви блистери, да се съхранява под 30°C.

В изцяло алуминиеви блистери този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Clopidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

PVC/PVDC/алуминий или изцяло алуминиеви блистери в картонена кутия, съдържаща 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 филмирани таблетки.

PVC/PVDC/алуминий или изцяло алуминиев перфориран блистер с единични дози в картонена кутия, съдържаща 50x1 филмирани таблетки.



### Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

Алуминиеви перфориани блистери с единични дози в картонени кутии, съдържащи 4x1, 10x1, 30x1 и 100x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Clpidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

EU/1/08/465/001 – Кутии от 14 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/002 – Кутии от 14 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/003 - Кутии от 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/004 - Кутии от 28 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/005 – Кутии от 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/006 – Кутии от 30 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/007 - Кутии от 50x1 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/008 - Кутии от 50x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/009 - Кутии от 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/010 - Кутии от 84 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/011 – Кутии от 90 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/012 – Кутии от 90 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/013 - Кутии от 100 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/014 - Кутии от 100 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/018 – Кутии от 7 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

EU/1/08/465/018 – Кутии от 7 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

EU/1/08/465/021 – Кутии от 50 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистери

### Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

EU/1/08/465/008 - Кутии от 4x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфориани блистери с единични дози

EU/1/08/465/009 – Кутии от 30 x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфориани блистери с единични дози

EU/1/08/465/010 – Кутии от 100x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфориани блистери с единични дози

EU/1/08/465/012 – Кутии от 10x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфориани блистери с единични дози

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

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2008 г.

Дата на последно подновяване: 17 декември 2012 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, 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. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

- Clopidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Франция

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Франция

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Румъния

- Clopidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Франция

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 (ПАДБ)**

Изискванията за прилагане на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички последващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clpidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки  
клопидогрел

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

Всяка таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като клопидогрел хидрогенсулфат)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: хидрогенирано рициново масло и лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50x1 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
7 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C (за PVC/PVDC/алуминиеви блистери)

Или Не изисква специални условия на съхранение (за изцяло алуминиеви блистери)

**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**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/465/001 14 таблетки

EU/1/08/465/002 14 таблетки

EU/1/08/465/003 28 таблетки

EU/1/08/465/004 28 таблетки

EU/1/08/465/005 30 таблетки

EU/1/08/465/006 30 таблетки

EU/1/08/465/007 50x1 таблетки

EU/1/08/465/008 50x1 таблетки

EU/1/08/465/009 84 таблетки

EU/1/08/465/010 84 таблетки

EU/1/08/465/011 90 таблетки

EU/1/08/465/012 90 таблетки

EU/1/08/465/013 100 таблетки

EU/1/08/465/014 100 таблетки

EU/1/08/465/018 7 таблетки

EU/1/08/465/019 7 таблетки

EU/1/08/465/021 50 таблетки

**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 Zentiva 75 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

2D баркод с включен уникален идентификатор.

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

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ**

Блистер/ 7, 14, 28 или 84 таблетки

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clpidogrel Zentiva 75 mg таблетки  
клопидогрел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**Календарни дни**

пн.  
вт.  
ср.  
чт.  
пт.  
сб.  
нд.

**Седмица 1**

Седмица 2 (Само за кутии от 14, 28 и 84 таблетки)

Седмица 3 (Само за кутии от 28 и 84 таблетки)

Седмица 4 (Само за кутии от 28 и 84 таблетки)

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР/ 30, 50, 50x1, 90 или 100 таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clpidogrel Zentiva 75 mg таблетки  
клопидогрел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clopidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки  
клопидогрел

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

Всяка таблетка съдържа 300 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: хидрогенирано рициново масло и лактоза.  
За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

4x1 филмирани таблетки  
30x1 филмирани таблетки  
100x1 филмирани таблетки  
10x1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**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**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/465/015 4x1 таблетки  
EU/1/08/465/016 30x1 таблетки  
EU/1/08/465/017 100x1 таблетки  
EU/1/08/465/020 10x1 таблетки

**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 Zentiva 300 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

2D баркод с включен уникален идентификатор.

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

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**

**БЛИСТЕР 4x1, 10x1, 30x1 или 100x1 таблетки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clopidogrel Zentiva 300 mg таблетки  
клопидогрел

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

### Clopidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки клопидогрел (clopidogrel)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано 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, включително неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Clopidogrel Zentiva и за какво се използва

Clopidogrel Zentiva съдържа клопидогрел и принадлежи към групата лекарства, наречени антитромбоцитни 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 Zentiva 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 мозъчен удар, сърдечен пристъп, или смърт).

Clopidogrel Zentiva Ви е предписан за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци и намаляване на риска от тези сериозни инциденти, защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), и
- Вие имате предхождащ сърдечен пристъп, мозъчен удар, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване, или
- Вие 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.
- Вие имате неравномерна сърдечна дейност, състояние, наречено „предсърдно мъждене”, и не можете да приемате лекарства, известни като „перорални антикоагуланти”

(антагонисти на витамин К), които предотвратяват образуването и нарастването на кръвни съсиреци. Трябва да знаете, че пероралните антикоагуланти са по-ефикасни от ацетилсалициловата киселина или комбинираната употреба на Clopidogrel Zentiva плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva**

### **Не приемайте Clopidogrel Zentiva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към клопидогрел или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- 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 Zentiva.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Clopidogrel Zentiva:

- ако сте изложени на риск от кървене като
  - заболяване, което Ви излага на риск от вътрешно кървене (като стомашна язва).
  - нарушение на кръвта, което 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 удар), възникнал през последните 7 дни.
- ако имате бъбречно или чернодробно заболяване.
- ако сте имали алергия или реакция към някое от лекарствата, използвани за лечение на Вашето заболяване.
- ако в миналото сте имали нетравматичен мозъчен кръвоизлив

### **Докато приемате Clopidogrel Zentiva:**

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате операция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиее 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 по кожата със или без необяснима прекомерна уморяемост, 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 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 Zentiva**

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

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

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате

- лекарства, които могат 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, друго антитромбоцитно лекарство,
  - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително, но не само флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват 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).

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 Zentiva 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.

## **Clopidogrel Zentiva с храна и напитки**

Clopidogrel Zentiva 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 и кърмене.

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

Clopidogrel Zentiva е малко вероятно да засегне способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Clopidogrel Zentiva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **Clopidogrel Zentiva съдържа хидрогенирано рициново масло**

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

## **3. Как да приемате Clopidogrel Zentiva**

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

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

Ако сте имали силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg или 600 mg Clopidogrel Zentiva (1 или 2 таблетки от 300 mg или 4 или 8 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това, препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva (1 таблетка от 300 mg или 4 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Zentiva на ден, както е описано по-горе, и ацетилсалицилова киселина в продължение на 3 седмици. След това лекарят ще предпише Clopidogrel Zentiva самостоятелно или ацетилсалицилова киселина самостоятелно.

Трябва да приемате Clopidogrel Zentiva, докато Вашият лекар Ви го предписва.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel Zentiva**

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 Zentiva**

Ако сте пропуснали да приемете доза Clopidogrel Zentiva, 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 приемете следващата единична доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

При опаковките от 7, 14, 28 и 84 таблетки, можете да проверявате деня, в който последно сте приели таблетка Clopidogrel Zentiva по календара, отпечатан върху блистера.

## **Ако сте спрели приема на Clopidogrel Zentiva**

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

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

### **Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате:**

- 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 нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.

**Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva**

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 нежелани лекарствени реакции включват:**

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

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

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

Главоболите, 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 човека):

Световъртеж, уголемяване на гърдите при мъже.

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

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 изследвания на кръвта или урината.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате Clopidogrel Zentiva**

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.

Придържайте се към условията за съхранение, отбелязани върху картонената опаковка.

Ако Clopidogrel Zentiva се доставя в PVC/PVDC/алуминиеви блистери, да се съхранява под 30°C.

Ако Clopidogrel Zentiva се доставя в изцяло алуминиеви блистери, не се изискват специални условия на съхранение.

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

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Clopidogrel Zentiva**

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

Другите съставки са (вижте точка 2 ‘Clopidogrel Zentiva съдържа лактоза’ и ‘Clopidogrel Zentiva съдържа хидрогенирано рициново масло’):

- Ядро на таблетката: манитол (E421), хидрогенирано рициново масло, микрокристална целулоза, макрогол 6000 и ниско субституирана хидроксипропилцелулоза,
- Таблетна обвивка: лактоза монохидрат (млечна захар), хипромелоза (E464), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171),
- Полиращ агент: карнаубски восък.

### **Как изглежда Clopidogrel Zentiva и какво съдържа опаковката**

Clopidogrel Zentiva 75 mg филмирани таблетки (таблетки) са кръгли, двойно-изпъкнали, розови, с гравирано число “75” на едната страна и число “1171” на другата страна. Clopidogrel Zentiva се доставя в картонени кутии, съдържащи:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 и 100 таблетки, в PVC/PVDC/алуминиеви блистери или изцяло алуминиеви блистери

- 50x1 таблетки в PVC/PVDC/алуминиеви блистери или изцяло алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производители**

Притежател на разрешението за употреба:

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

Производители:

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Франция  
или  
Delpharm Dijon  
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Франция  
или  
S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,  
032266 Bukarest  
Румъния

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

#### **Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

#### **Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

#### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com



**Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ.**

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

## Листовка: информация за потребителя

### Clpidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки клопидогрел (clopidogrel)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано 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, включително неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Clpidogrel Zentiva и за какво се използва

Clpidogrel Zentiva съдържа клопидогрел и принадлежи към групата лекарства, наречени антитромбоцитни 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).

Clpidogrel Zentiva 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 мозъчен удар, сърдечен пристъп, или смърт).

Clpidogrel Zentiva Ви е предписан за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци и намаляване на риска от тези сериозни инциденти, защото:

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), и
- Вие имате предхождащ сърдечен пристъп, мозъчен удар, или имате състояние известно като периферно артериално заболяване, или
- Вие 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.
- Вие имате неравномерна сърдечна дейност, състояние, наречено „предсърдно мъждене”, и не можете да приемате лекарства, известни като „перорални антикоагуланти” (антагонисти на витамин К), които предотвратяват образуването и нарастването на

кръвни съсиреци. Трябва да знаете, че пероралните антикоагуланти са по-ефикасни от ацетилсалициловата киселина или комбинираната употреба на Clopidogrel Zentiva плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva**

### **Не приемайте Clopidogrel Zentiva**

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) 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 Zentiva.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Ако някое от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Clopidogrel Zentiva:

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

Докато приемате Clopidogrel Zentiva:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате операция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развиее 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 уморямост, 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 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 Zentiva**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства могат да окажат влияние върху действието на Clopidogrel Zentiva и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате

- лекарства, които могат 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, друго антитромбоцитно лекарство,
  - селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (включително, но не само флуоксетин или флувоксамин), лекарства, които обикновено се използват 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).

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 Zentiva 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.

## **Clopidogrel Zentiva с храна и напитки**

Clopidogrel Zentiva 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 и кърмене.

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

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

### **Шофиране и работа с машини**

Clopidogrel Zentiva е малко вероятно да засегне способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Clopidogrel Zentiva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **Clopidogrel Zentiva съдържа хидрогенирано рициново масло**

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

## **3. Как да приемате Clopidogrel Zentiva**

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

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

Ако сте имали силна гръдна болка, (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg или 600 mg Clopidogrel Zentiva (1 или 2 таблетки от 300 mg или 4 или 8 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva (1 таблетка от 300 mg или 4 таблетки от 75 mg) веднъж в началото на лечението. След това препоръчителната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Zentiva на ден, както е описано по-горе, и ацетилсалицилова киселина в продължение на 3 седмици.

След това, лекарят ще предпише Clopidogrel Zentiva самостоятелно или ацетилсалицилова киселина самостоятелно.

Трябва да приемате Clopidogrel Zentiva, докато Вашият лекар Ви го предписва.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel Zentiva**

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

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

## **4. Възможни нежелани реакции**

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

### **Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате:**

- 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 нарушения на кожата като обриви и сърбежи, мехури по кожата. Това може да са симптоми на алергична реакция.

**Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция при Clopidogrel Zentiva 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 Zentiva**

Ако се порежете или раните, 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 нежелани лекарствени реакции включват:**

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека):  
Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

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

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 човека):

Световъртеж, уголемяване на гърдите при мъже.

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

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 изследвания на кръвта или урината.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## 5. Как да съхранявате Clopidogrel Zentiva

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.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

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

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Clopidogrel Zentiva

Активното вещество е клопидогрел. Всяка таблетка съдържа 300 mg клопидогрел (като хидрогенсулфат).

Другите съставки са (вижте точка 2 ‘Clopidogrel Zentiva съдържа лактоза’ и ‘Clopidogrel Zentiva съдържа хидрогенирано рициново масло’):

- Ядро на таблетката: манитол (E421), хидрогенирано рициново масло, микрокристална целулоза, макрогол 6000 и ниско субституирана хидроксипропилцелулоза,
- Таблетна обвивка: лактоза монохидрат (млечна захар), хипромелоза (E464), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171),
- Полиращ агент: карнаубски восък.

### Как изглежда Clopidogrel Zentiva и какво съдържа опаковката

Clopidogrel Zentiva 300 mg филмирани таблетки (таблетки) са продълговати, розови, с гравирано числото “300“ на едната страна и числото “1332” на другата страна. Clopidogrel Zentiva се предлага в картонени кутии, съдържащи 4x1, 10x1, 30x1 и 100x1 таблетки в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

Производител:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Франция

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com



**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГГ>.**

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