

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

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

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

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

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и хора в старческа възраст

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

При пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST -сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец): лечението с клопидогрел трябва да започне с единична натоварваща доза от 300 mg, след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като високите дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не е била проучвана при това показание (вж. точка 5.1).

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

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

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречни).

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

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

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

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.

Неотдавнашен исхемичен инсулт

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациентите, които са слаби CYP2C19 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).

Алергична кръстосана реактивност

При пациентите трябва да се снемат анамнеза за свръхчувствителност към друг тиенопиридин (например тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за алергична кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Пациенти, които преди това са имали свръхчувствителност към други тиенопиридини, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на свръхчувствителност към клопидогрел по време на лечението.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

Plavix съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност 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

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кръвене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин (субстрат на СYP2C9) или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кръвене поради независими ефекти върху хемостазата.

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

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната инхибиция на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, но клопидогрел усилва ефекта на АСК върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Едновременното приложение на 500 mg АСК двукратно дневно за един ден обаче, не удължава значително времето на кръвене, предизвикано от лечението с клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и АСК, което увеличава риска от кръвене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4). Въпреки това клопидогрел и АСК са прилагани едновременно до една година (вж. точка 5.1).

Хепарин: в клинично 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 кръвене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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

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

Друго съпътстващо лечение: Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от СYP2C19 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 СYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лекарствените продукти, които инхибират СYP2C19 включват омепразол и езомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбамазепин и хлорамфеникол.

Инхибитори на протонната помпа (PPI):

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

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

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

Няма доказателства, че други лекарствени продукти, намаляващи стомашната киселинност като H₂ блокерите (с изключение на циметидин, който е инхибитор на СYP2C19) или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

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

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 (0,8% и 0,6%, респективно) между двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите 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

Системо- органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактоидни реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), гловоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гърдни 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	Ретропери тонеална 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 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), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кръвене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кръвене и последващите усложнения от кръвенето. Ако възникне кръвене, трябва да се приложи подходяща терапия.

Не е установен антидот на фармакологичната активност на клопидогрел. Ако е необходима незабавна корекция на удълженото време на 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 тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

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

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 5 двойно-слепи проучвания, включили над 88 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и проучванията CURE, CLARITY COMMIT 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 и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

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

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

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

Остър коронарен синдром

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

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (вж. точка 4.4).

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

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукия на относителния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, p=0,0005) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

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

Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и 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 била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти \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 до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; p < 0,001), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

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

Предсърдно мъждене

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

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

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

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE, са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст ≥ 75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет, изискващ лечение, или доказан прекаран 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 CHADS₂ резултат е 2,0 (граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), 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 ≥ 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 Plavix 75 mg/дневно.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

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 P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е

изолиран *in vitro*, се свързва 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 C^{14} клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

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

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален 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 метаболитизатори 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 метаболитизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболитизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболитизатори. При слабите метаболитизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболитизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболитизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

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

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

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

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

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

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Раса

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

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

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 еднодозов блистер в картонена кутия, съдържаща 50x1 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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/069/001a - Кутии от 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/001b - Кутии от 28 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/002a - Кутии от 50x1 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/002b - Кутии от 50x1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/003a - Кутии от 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/003b - Кутии от 84 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/004a - Кутии от 100 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/004b - Кутии от 100 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/005a – Кутии от 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/005b – Кутии от 30 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/006a – Кутии от 90 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu
EU/1/98/069/006b – Кутии от 90 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/007a – Кутии от 14 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/007b – Кутии от 14 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери
EU/1/98/069/011a – Кутии от 7 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Alu блистери
EU/1/98/069/011b – Кутии от 7 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви блистери

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

Дата на първо разрешаване: 15 юли 1998 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<ДД месец ГГГГ>

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg клопидогрел (clopidogrel) (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

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предпазване от атеротромботични инциденти

Клопидогрел е показан при:

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

Предпазване от атеротромботични и тромбоемболични инциденти при предсърдно мъждене

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

За допълнителна информация вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и хора в старческа възраст

Таблетката 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 след което продължава със 75 mg веднъж дневно (с ацетилсалицилова киселина (АСК) 75 mg-325 mg дневно). Тъй като повисоките дози на АСК се свързват с повишен риск от кървене, се препоръчва дозата на АСК да не превишава 100 mg. Оптималната продължителност на лечението не е официално установена. Данните от клинични проучвания са в подкрепа на употребата на клопидогрел до 12 месеца, като максимален ефект се наблюдава на 3-ия месец (вж. точка 5.1).
- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента: клопидогрел трябва да бъде прилаган като еднократна дневна доза от 75 mg, като се започва с 300 mg натоварваща доза в комбинация с АСК и с/без тромболитици. За пациенти на възраст над 75 години клопидогрел трябва да се започне без натоварваща доза. Комбинирано лечение трябва да се започне възможно най-рано след началото на симптомите и да бъде продължено поне за четири седмици. Ползата от комбинирането на клопидогрел с АСК за повече от четири седмици не била проучвана при това указание (вж. точка 5.1).

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

Ако е пропусната доза:

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

- Педиатрична популация
Клопидогрел не трябва да се прилага при деца поради съображения относно ефикасността (вж. точка 5.1).
- Бъбречно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)
- Чернодробно увреждане
Терапевтичният опит е ограничен при пациенти с умерено изразено чернодробно заболяване, при които може да има хеморагична диатеза (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е временно нежелан, клопидогрел трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция. Пациентите трябва да информират лекарите и зъболекарите, че приемат клопидогрел преди насрочване на хирургична манипулация и преди приемането на нов лекарствен продукт. Клопидогрел удължава времето на кървене и трябва да се прилага с внимание при пациенти, които имат нарушения, със склонност към кървене (специално стомашно-чревни и вътречни).

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

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

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

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.

Неотдавнашен исхемичен инсулт

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

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: При пациентите, които са слаби CYP2C19 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).

Алергична кръстосана реактивност

При пациентите трябва да се смене анамнеза за свръхчувствителност към друг тиенопиридин (например тиклопидин, прасугрел), тъй като се съобщава за алергична кръстосана реактивност между тиенопиридините (вж. точка 4.8). Пациенти, които преди това са имали свръхчувствителност към други тиенопиридини, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на свръхчувствителност към клопидогрел по време на лечението.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Помощни вещества

Plavix съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност 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

Перорални антикоагуланти: едновременното приложение на клопидогрел с перорални антикоагуланти не се препоръчва, тъй като може да увеличи интензивността на кървене (вж. точка 4.4). Въпреки, че приложението на клопидогрел 75 mg/дневно не променя фармакокинетиката на S-варфарин (субстрат на СYP2C9) или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

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

Ацетилсалицилова киселина (АСК): АСК не променя клопидогрел-медираната 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 едновременно прилагане на клопидогрел, фибрин или нефибрин специфични тромболитични агенти и хепарин е оценена при пациенти с остър миокарден инфаркт. Честотата на клинично значимото кървене е била сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на тромболитични агенти и хепарин с АСК (вж. точка 4.8).

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

Друго съпътстващо лечение: Тъй като клопидогрел се метаболизира частично от CYP2C19 до неговия активен метаболит, очаква се употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим, да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничната значимост на това взаимодействие е неизяснена. Като предпазна мярка не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP2C19 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

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

Инхибитори на протонната помпа (PPI):

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

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

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

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

Други лекарствени продукти: За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия на клопидогрел и други съпътстващи лекарствени продукти, са проведени значителен брой клинични проучвания. Не са наблюдавани клинично значими фармакодинамични взаимодействия когато клопидогрел е прилаган едновременно с

атенолол, нифедипин, или с атенлол и нифедипин заедно. Фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал или естроген.

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Кърмене

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

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 (0,8% и 0,6%, респективно) между двете групи.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани лекарствени реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно, са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всеки системно-органен клас, нежеланите 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

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки, с неизвестна честота*
Нарушения на имунната система				Серумна болест, анафилактични реакции, кръстосано реактивна лекарствена свръхчувствителност между тиенопиридините (като тиклопидин, прасугрел) (вж. точка 4.4)*
Психични нарушения				Халюцинации, обърканост
Нарушения на нервната система		Интракраниално кървене (съобщени са няколко случая с фатален изход), глвоболие, парестезия, замаяност		Нарушения във вкусовите възприятия
Нарушения на очите		Кръвоизлив в очите (конюнктивата, окото, ретината)		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Съдови нарушения	Хематом			Сериозна хеморагия, кървене от оперативна рана, васкулит, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, 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), ангиоедем, лекарствено индуциран синдром на свръхчувствителност, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), еритематозен обрив, уртикария, екзема, лихен планус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кръвоизливи в мускулно-скелетната система (хемартроза), артрит, артралгия, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия		Гломерулонефрит, повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Кръвоизлив на мястото на инжектиране			Висока температура
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

* Данни, свързани с клопидогрел с неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането в резултат на приложение на клопидогрел може да доведе до удължено време на кървене и последващите усложнения от 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: В01АС04.

Механизъм на действие

Клопидогрел е предлекарство, един от чийто метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от СУР450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y₁₂ рецептори, и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация, предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитната активация от освободения АДФ.

Тъй като активният метаболит се образува чрез СУР450 ензимите, някои от които са полиморфни или са обект на инхибиране от други лекарствени продукти, не всички пациенти ще имат адекватна тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на клопидогрел са били оценени в 5 двойно-слепи проучвания, включили над 88 000 пациенти: проучването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК, и проучванията CURE, CLARITY COMMIT 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 и са проследени от една до три години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

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

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

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

Остър коронарен синдром

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

Броят пациенти, при които са наблюдавани състояния отговарящи на критериите на първичната крайна точка [сърдечно-съдова смърт (CV), миокарден инфаркт (MI) или инсулт] са 582 (9,3 %) в групата на клопидогрела и 719 (11,4 %) в плацебо групата, редукция на относителния риск с 20 % (95 % CI: 10-28 %; $p = 0,00009$) в групата на клопидогрела (17 % редукция на относителния риск при консервативно лечение на пациентите, 29 % при направена перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с или без стент и 10 % при направен коронарно артериален байпас (CABG)). Нови сърдечно-съдови инциденти (първична крайна точка) са предотвратени с редукция на относителния риск с 22 % (CI: 8,6, 33,4;), 32 % (CI: 12,8, 46,4), 4 % (CI: -26,9, 26,7), 6 % (CI: -33,5, 34,3;) и 14 % (CI: -31,6, 44,2) съответно през 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 и 9-12 месечни интервали на проучването. След третия месец благоприятният ефект, наблюдаван в групата на клопидогрел +АСК не нараства повече, но рискът от хеморагия остава (вж. точка 4.4).

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

Броят на пациентите, при които са настъпили състояния, отговарящи на критериите за допълнителната първична крайна точка (CV смърт, MI, мозъчен инсулт или рефрактерна исхемия) е 1 035 (16,5 %) в клопидогрел групата и 1 187 (18,8 %) в плацебо групата, редукия на относителния риск с 14% (95 % CI: 6 %-21 %, p=0,0005) в групата на клопидогрел. Този благоприятен ефект се дължи предимно на ефекта на клопидогрел върху миокардния инфаркт [287 (4,6 %) при групата на клопидогрел и 363 (5,8 %) при плацебо]. Не е наблюдаван ефект върху честотата на рехоспитализацията при нестабилна стенокардия.

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

Благоприятният ефект на клопидогрел е независим от друго спешно и продължително сърдечно-съдово лечение (като хепарин/LMWH, GPIIb/IIIa антагонисти, липидо-редуциращи лекарствени продукти, бета-блокери и 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 запланирано тромболитично лечение. Пациентите са получили клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/ден, n=1 752) или плацебо (n=1 739), и двете в комбинация с АСК (150 до 325 mg като натоварваща доза, последвана от 75 до 162 mg/ден), фибринолитичен агент, и когато е било подходящо хепарин. Пациентите са проследени за 30 дни. Първичната крайна точка е била комбинирано появата на запушена артерия, свързана с инфаркта, на ангиограмата при изписване или смърт или повторен MI преди коронарната ангиография. При пациенти, при които не е правена ангиография, първичната крайна точка е била смърт или повторен миокарден инфаркт до Ден 8 или до изписването. Популацията пациенти е включвала 19,7% жени и 29,2% пациенти \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 до първична крайна точка, което представлява абсолютно намаление от 6,7% и 36 % относително намаление в полза на клопидогрел (95% CI: 24, 47%; p < 0,001), главно свързано с намаление на запушени артерии, свързани с инфаркта. Тази полза е била налице във всички предварително определени подгрупи на пациентите по възраст и пол, локализация на инфаркта и вида на използваното фибринолитичното лечение или хепарин.

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

Предсърдно мъждене

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

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

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

Пациентите, рандомизирани в програмата ACTIVE, са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца, и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст ≥ 75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет, изискващ лечение, или доказан прекаран 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 CHADS₂ резултат е 2,0 (граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити $< 50 \times 10^9/l$), 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 ≥ 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 Plavix 75 mg/дневно.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

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 P450. Клопидогрел първо се метаболизира до 2-оксо-клопидогрел междинен метаболит. Последващият метаболизъм на междинния метаболит 2-оксо-клопидогрел води до образуване на активния метаболит, тиолов дериват на клопидогрел. *In vitro* този метаболитен път се осъществява от CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активният тиолов метаболит, който е

изолиран *in vitro*, се свързва 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 C^{14} клопидогрел при хора приблизително 50 % се екскретира в урината и около 46 % през фекалиите за 120 часов интервал след приема. След еднократна перорална доза от 75 mg клопидогрел има полуживот от приблизително 6 часа. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ (неактивен) метаболит е 8 часа след еднократно или многократно приложение.

Фармакогенетика

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

CYP2C19*1 алелът съответства на цялостен функционален 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 метаболитизатори 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 метаболитизатор, ще притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболитизиращи генотипове са приблизително 2 % за бялата раса, 4 % за черната раса и 14 % за китайците. Съществуват тестове за определяне на CYP2C19 генотипа на пациента.

Кръстосано проучване при 40 здрави доброволци, по 10 във всяка от четирите CYP2C19 метаболитизиращи групи (крайно бързи, екстензивни, междинни и слаби метаболитизатори) оценява фармакокинетиката и антитромбоцитните отговори при доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно и 600 mg, последвана от 150 mg/дневно, всяка за общо 5 дни (стационарно състояние). Не са наблюдавани съществени разлики в експозицията на активния метаболит и средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (IPA) между крайно бързите, екстензивните и междинните метаболитизатори. При слабите метаболитизатори експозицията на активния метаболит е намалена с 63-71 % в сравнение с екстензивните метаболитизатори. След схема на дозиране 300 mg/75 mg антитромбоцитните отговори са понижени при слабите метаболитизатори със средно IPA (5 μ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните метаболитизатори и 37 % (24 час) и 60 % (ден 5) при междинните метаболитизатори. Когато слабите метаболитизатори приемат по схема 600 mg/150 mg, експозицията на активния метаболит е по-голяма отколкото при схемата 300 mg/75 mg. В допълнение, IPA е 32 % (24 час) и 61 % (ден 5), стойности, по-големи отколкото при слабите метаболитизатори, получаващи по схема 300 mg/75 mg и сходни на тези при другите CYP2C19 метаболитизиращи групи, получаващи по схема 300 mg/75 mg. Подходяща схема на дозиране при тази популация пациенти все още не е определена в изпитвания за клинични резултати.

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

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

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

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

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

Специални популации

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Раса

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания при плъхове и маймуни най-често установяват чернодробни промени при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно, които са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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

Няма доказателства за карциногенен ефект при прилагане на клопидогрел 78 седмици на мишки и 104 седмици на плъхове в дози до 77 mg/kg дневно (съответстващо на най-малко 25-пъти експозицията при хора, приемащи терапевтичната доза от 75 mg/дневно).

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиеви перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии, съдържащи 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 и 100 x 1 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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/069/008 - Кутии от 4 x 1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфорирани
еднодозови блистери

EU/1/98/069/009 – Кутии от 30 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфорирани
еднодозови блистери

EU/1/98/069/010 – Кутии от 100 x 1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфорирани
еднодозови блистери

EU/1/98/069/012 – Кутии от 10 x 1 филмирани таблетки в изцяло алуминиеви перфорирани
еднодозови блистери

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

Дата на първо разрешаване: 15 юли 1998 г.

Дата на последно подновяване: 15 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<ДД месец ГГГГ>

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

- Plavix 75 mg филмирани таблетки

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

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Франция

Sanofi Winthrop Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK
Великобритания

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

- Plavix 300 mg филмирани таблетки

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

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

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 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

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

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie –75008 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/069/001a 28 таблетки
EU/1/98/069/001b 28 таблетки
EU/1/98/069/002a 50x1 таблетки
EU/1/98/069/002b 50x1 таблетки
EU/1/98/069/003a 84 таблетки
EU/1/98/069/003b 84 таблетки
EU/1/98/069/004a 100 таблетки
EU/1/98/069/004b 100 таблетки
EU/1/98/069/005a 30 таблетки
EU/1/98/069/005b 30 таблетки
EU/1/98/069/006a 90 таблетки
EU/1/98/069/006b 90 таблетки
EU/1/98/069/007a 14 таблетки
EU/1/98/069/007b 14 таблетки
EU/1/98/069/011a 7 таблетки
EU/1/98/069/011b 7 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**

Плавикс 75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

(БЛИСТЕР/ 7, 14, 28 или 84 таблетки)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Clir SNC

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, 50x1, 90 или 100 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 75 mg филмирани таблетки
клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Clir SNC

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

Plavix 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

4 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки
10 x 1 филмирани таблетки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/069/008 4 x 1 таблетки
EU/1/98/069/009 30 x 1 таблетки
EU/1/98/069/010 100 x 1 таблетки
EU/1/98/069/012 10 x 1 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

Плавикс 300 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 или 100 x 1 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Plavix 300 mg филмирани таблетки
клопидогрел

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Clir SNC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

1. Какво представлява Plavix и за какво се използва

Plavix съдържа клопидогрел и принадлежи към група 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).

Plavix 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).

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

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), или
- Вие имате предхождащ 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.
- 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 Plavix плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише

Plavix 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 Plavix

Не приемайте Plavix

- 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 Plavix.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някои от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва веднага да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Plavix:

- 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.

Докато приемате Plavix:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развие 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 Plavix

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 Plavix и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате

- 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,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства, използвани за лечение на стомашно неразположение,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин, или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- флуоксетин, флувоксамин или моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друго антитромботично средство.

Ако сте преживели тежка гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), може да Ви бъде предписан Plavix 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.

Plavix с храна и напитки

Plavix може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

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

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

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

Plavix съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Plavix съдържа хидрогенирано рициново масло

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

3. Как да приемате Plavix

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

Ако сте имали силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg Plavix (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 Plavix дневно, която се приема през устата със или без храна, и по едно и също време всеки ден.

Трябва да приемате Plavix, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Plavix

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 Plavix

Ако сте пропуснали да приемете доза Plavix, 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 Plavix по календара, отпечатан върху блистера.

Ако сте спрели приема на Plavix

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 Plavix 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 Plavix

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 души):

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

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

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

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

Световъртеж.

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Plavix

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

Ако Plavix 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 Plavix

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

Другите съставки са (вижте точка 2 ‘Plavix съдържа лактоза’ и ‘Plavix 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 Plavix и какво съдържа опаковката

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

- 7, 14, 28, 30, 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 едnodозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производители

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Clir SNC

54, rue La Boétie - F-75008 Paris - Франция

Производители:

Sanofi Winthrop Industrie

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

или

Sanofi-Synthelabo Limited,

Edgefield Avenue, Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - UK, Великобритания

или

Sanofi Winthrop Industrie

6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Франция

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

België/Belgique/ Belgien

sanofi-aventis Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГ>.

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

Листовка: информация за потребителя

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

1. Какво представлява Plavix и за какво се използва

Plavix съдържа клопидогрел и принадлежи към група 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).

Plavix 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).

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

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза), или
- Вие имате предхождащ 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.
- 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 Plavix плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише

Plavix 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 Plavix

Не приемайте Plavix

- 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 лечението с Plavix.

Предупреждения и предпазни мерки

Ако някои от изброените по-долу състояния се отнасят за Вас, трябва веднага да уведомите Вашия лекар преди да започнете да приемате Plavix:

- 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.

Докато приемате Plavix:

- Трябва да информирате Вашия лекар, ако планирате хирургична интервенция (включително стоматологична).
- Трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако развие 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 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 Plavix

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 Plavix и обратно.

Трябва задължително да информирате Вашия лекар, ако приемате

- 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,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства, използвани за лечение на стомашно неразположение,
- флуконазол, вориконазол, ципрофлоксацин, или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- флуоксетин, флувоксамин или моклобемид, лекарства за лечение на депресия,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои форми на епилепсия,
- тиклопидин, друго антитромботично средство.

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

Plavix с храна и напитки

Plavix може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

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

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

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

Plavix съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Plavix съдържа хидрогенирано рициново масло

Това може да причини стомашно разстройство или диария.

3. Как да приемате Plavix

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

Ако сте имали силна гръдна болка (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт), Вашият лекар може да Ви даде 300 mg Plavix (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 Plavix дневно, която се приема през устата със или без храна, и по едно и също време всеки ден.

Трябва да приемате Plavix, докато Вашият лекар Ви го предписва.

Ако сте приели повече от необходимата доза Plavix

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 Plavix 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 Plavix

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 души):

Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

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

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

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

Световъртеж.

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

Жълтеница; силна коремна болка със или без болка в гърба; висока температура, затруднения в дишането понякога придружени с кашлица; общи алергични реакции (например, общо усещане

за затопляне с внезапно общо неразположение до припадък); оток на устата; мехури по кожата; алергични кожни реакции; възпаление на устата (стоматит); понижаване на кръвното налягане; объркване; халюцинации; ставна болка; мускулна болка; промяна във вкуса на храната.

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Plavix

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 Plavix

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

Другите съставки са (вижте точка 2 ‘Plavix съдържа лактоза’ и ‘Plavix 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 Plavix и какво съдържа опаковката

Plavix 300 mg филмирани таблетки са продълговати, розови, с гравирано числото “300“ на едната страна и числото “1332” на другата страна. Plavix се предлага в картонени кутии съдържащи 4 x 1, 10 x 1, 30 x 1 и 100 x 1 таблетки в алуминиеви перфорирани еднодозови блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:
Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie - F-75008 Paris - Франция

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

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГ>.

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