

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 13 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Розова, кръгла и леко изпъкнала филмирана таблетка.

## 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.

*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 повече информация, моля вижте точка 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Възрастни и лица в старческа възраст  
Клопидогрел трябва да се прилага като еднократна дневна доза от 75 mg.

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

Може да се прилага със или без храна.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Активно патологично кървене като пептична язва или интракраниална хеморагия

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Кървене и хематологични нарушения*

Поради риск от кървене и хематологични нежелани лекарствени реакции, веднага трябва да се вземе предвид определянето на кръвната картина и/или други подходящи изследвания в случай на поява на клинични симптоми, насочващи към кървене по време на лечението (вж. точка 4.8). Както и при други антитромботични агенти, клопидогрел трябва да се прилага с внимание при пациенти, които може да са изложени на опасност от усилено кървене поради травма, хирургична интервенция или други патологични състояния, и при пациенти лекувани с АСК, хепарин, глюкопротеин Пб/Ша инхибитори или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), 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 вътреочни).

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.

### *Пресен исхемичен инсулт*

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

### *Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)*

Фармакогенетика: При пациенти, 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 от CYP2C19 до своя активен метаболит, употребата на лекарствени продукти, които инхибират активността на този ензим се очаква да доведе до понижени лекарствени нива на активния метаболит на клопидогрел. Клиничното значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка, не трябва да се използват едновременно силни или умерени CYP 2C19 инхибитори CYP2C19 (вж. точка 4.5 за списъка с инхибиторите на CYP2C19, освен това вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Помощни вещества*

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 CYP2C9) или Международното Нормализирано Съотношение (INR) при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на клопидогрел с варфарин повишава риска от кървене поради независими ефекти върху хемостазата.

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

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

*Хепарин:* в клинично изпитване, проведено при здрави хора, клопидогрел не налага промяна на дозата на хепарина, нито променя ефекта му върху коагулацията. Едновременното приложение с хепарин не е довело до ефект върху потискането на тромбоцитната агрегация предизвикано от клопидогрел. Възможно е фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и хепарин,

което увеличава риска от кървене. Следователно, едновременната им употреба трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.4).

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

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

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

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

**Инхибитори на Протонната Помпа (ИПП):**

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 пантопризол или лансопризол. Плазмените концентрации на активния метаболит са понижени с 20% (натоварваща доза) и с 14% (поддържаща доза) по време на съпътстващо лечение с пантопризол 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 пантопризол.

Няма доказателства, че други лекарства, намаляващи стомашната киселинност като H<sub>2</sub> блокери (с изключение на циметидин, който е инхибитор на CYP2C19) или антиацидите повлияват антитромбоцитната активност на клопидогрел.

**Други лекарствени продукти:**

За проучване на потенциални фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия 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 ателолол, нифедипин, или с

атенолол и нифедипин заедно. Нещо повече, фармакодинамичната активност на клопидогрел не се повлиява значително при едновременно приложение с фенобарбитал, циметидин или естроген.

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

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

Освен информацията за специфичните взаимодействия на лекарствата представена по-горе, проучвания за взаимодействия при едновременната употреба на клопидогрел и някои други лекарствени продукти при пациенти с атеротромботични заболявания не са провеждани. Пациентите, участвали в клиничните 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 са показали 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 са показали, че клопидогрел се екскретира в кърмата. Като предпазна мярка, кърменето не трябва да продължава по време на лечението с Clopidogrel Teva Pharma.

##### *Фертилитет*

Проучвания при животни не са показали, че клопидогрел повлиява фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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 по-дълго. 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 и 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 била сходна при клопидогрел и при АСК.

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

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

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

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.

Нежелани реакции настъпили по време на клиничните проучвания или съобщени спонтанно са представени по-долу. Тяхната честота е определена въз основа на следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

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

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

Нарушения на нервната система		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, медиастинални нарушения	Епистаксис			Кръвоизливи в дихателната система, (хемоптиза, белодробна хеморагия), бронхоспазъм, интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревна хеморагия, диария, коремна болка, диспепсия	Стомашна язва и дуоденална язва, гастрит, повръщане, гадене, запек, флатуленция	Ретроперитонеална хеморагия	Стомашно-чревна и ретроперитонеална хеморагия с фатален изход, панкреатит, колит (включително язвен или лимфоцитен колит), стоматит
Хепато-билиарни нарушения				Остра чернодробна недостатъчност, хепатит, отклонения в чернодробните функционални тестове
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Образуване на синини	Обрив, сърбеж, кожни кръвоизливи (пурпура)		Булозен дерматит (токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе), ангиоедем, 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			Треска
Изследвания		Удължено време на кървене, понижен брой неутрофили, понижен брой тромбоцити		

#### 4.9 Предозиране

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Клопидогрел е пролекарство, един от чиито метаболити е инхибитор на тромбоцитната агрегация. Клопидогрел трябва да бъде метаболизиран от CYP450 ензимите до получаване на активния метаболит, който инхибира тромбоцитната агрегация. Активният метаболит на клопидогрел селективно инхибира свързването на аденозин дифосфат (АДФ) към тромбоцитните му P2Y<sub>12</sub> рецептори и последващата АДФ-медирана активация на гликопротеин GPIIb/IIIa комплекса, като по този начин инхибира тромбоцитната агрегация. Поради необратимото свързване, повлияните тромбоцити остават засегнати до края на своя живот (приблизително 7-10 дни) и възстановяване на нормалната тромбоцитна функция настъпва при следващото поколение тромбоцити. Тромбоцитната агрегация предизвикана от други агонисти освен АДФ също се инхибира чрез блокиране на увеличената тромбоцитна активация от освободения АДФ.

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

Многократното приложение на 75 mg дневно води до устойчиво инхибиране на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация от първия ден, което прогресивно нараства и достига

стационарно състояние между 3-ти и 7-ми ден. В стационарно състояние, средното ниво на инхибиция постигнато със 75 mg дневно е между 40% и 60%.

Тромбоцитната агрегация и времето на кървене постепенно се възвръщат към изходните стойности, обикновено 5 дни след прекъсване на лечението.

Безопасността и ефективността на клопидогрел е била оценена в 5 двойно слепи изпитвания, включили над 88 000 пациента: изпитването CAPRIE, сравнение на клопидогрел и АСК и изпитванията CURE, CLARITY и 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 пациента с атеротромбоза, манифестирана с пресен миокарден инфаркт (< 35 дни), пресен исхемичен инсулт (между 7 дни и 6 месеца) или доказана периферна артериална болест (ПАБ). Пациентите са рандомизирани на 75 mg клопидогрел дневно или на 325 mg АСК и са проследени от 1 до 3 години. В подгрупата с миокарден инфаркт, повечето от пациентите са получавали АСК през първите дни след острия инфаркт на миокарда.

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

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

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

#### *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 получат лечение с VKA поради невъзможност или нежелание.

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

Проучването ACTIVE-A (N=7 554) е многоцентрово рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, което сравнява клопидогрел 75 mg/дневно + АСК (N=3 772) с

плацебо + АСК (N=3 782). Препоръчителната доза за АСК е 75 до 100 mg/дневно. Пациентите са лекувани в продължение на 5 години.

Пациентите рандомизирани в програмата ACTIVE са били пациенти с доказано предсърдно мъждене (AF), т.е. или персистиращо AF или най-малко 2 епизода на интермитентно AF през последните 6 месеца и са имали поне един от следните рискови фактори: възраст  $\geq$  75 години или възраст 55 до 74 години; захарен диабет изискващ лечение или доказан прекаран MI, или доказано коронарно артериално заболяване; лекувани за системна хипертония; прекаран инсулт, преходна исхемична атака (ТИА) или системен ембол, който не засяга ЦНС; левокамерна дисфункция с фракция на изтласкване на лява камера  $<45\%$  или доказана периферна съдова болест. Средният CHADS<sub>2</sub> резултат е 2,0 (граница 0-6).

Главните изключващи критерии за пациентите са били доказана пептична язвена болест в рамките на предходните 6 месеца, предшестваш интрацеребрален кръвоизлив, значима тромбоцитопения (брой тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$ ), необходимост от клопидогрел или перорални антисоагуланти (ОАС) или непоносимост към някое от двете съединения.

Седемдесет и три процента (73%) от пациентите включени в проучването ACTIVE-A не са били в състояние да приемат VKA, поради преценка на лекаря, невъзможност за мониториране на INR (международно нормализирано съотношение), предиспозиция към падане или травма на главата, или специфичен риск от кървене; за 26% от пациентите решението на лекаря е било основано на нежеланието на пациента да приема VKA.

Популацията пациенти е включвала 41,8 % жени. Средната възраст е била 71 години, 41,6% от пациентите са били  $\geq$  75 години. Общо 23,0% от пациентите са получавали антиаритмици, 52,1% бета-блокери, 54,6% АСЕ-инхибитори, и 25,4% статини.

Броят на пациентите, които са достигнали първичната крайна точка (време до първа поява на инсулт, MI, системен емболизъм, който не засяга ЦНС или съдова смърт) е бил 832 (22,1%) в групата, лекувана с клопидогрел + АСК и 924 (24,4%) в групата на плацебо + АСК (11,1% намаляване на относителния риск; 95% CI от 2,4% на 19,1%;  $p=0,013$ ), главно поради голямо намаляване на честотата на инсултите. Инсулти са възникнали при 296 (7,8%) от пациентите, получаващи клопидогрел + АСК и 408 (10,8%) от пациентите, получаващи плацебо + АСК (28,4% намаляване на относителния риск; 95% CI, от 16,8% на 38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Педиатрична популация*

В проучване с повишаване на дозата при 86 новородени или деца до 24 месеца с риск за тромбоза (PICOLO), клопидогрел е оценяван в последователни дози от 0,01, 0,1 и 0,2 mg/kg при новородени и деца и 0,15 mg/kg само при новородени. Дозата от 0,2 mg/kg достига среден процент на инхибиране 49,3% (5  $\mu$ M АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация), който е сравним с този при възрастни, приемащи клопидогрел 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 проучвания 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 в 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.

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

### Метаболизъм

Клопидогрел екстензивно се метаболизира в черния дроб. *In vitro* и *in vivo* клопидогрел се метаболизира по два основни метаболитни пътя: един осъществяван от естерази и водещ до хидролиза и получаване на неактивни деривати на карбоксилната киселина (85% от циркулиращите метаболити), и друг осъществяван от множество цитохроми 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 бавно 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. Елиминационният полуживот на основния циркулиращ 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 активния метаболит 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 слабите метаболитатори от (85%) бялата раса и азиатската раса (99%). 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 метаболитатор, ще

притежава два алела, отговорни за загуба на функция, както е определено по-горе. Публикуваните честоти за слабите CYP2C19 метаболизиращи 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 метаболизиращи 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  $\mu$ M ADP) от 24 % (24 час) и 37 % (ден 5) в сравнение с IPA от 39 % (24 час) и 58 % (ден 5) при екстензивните 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 метаболизиращи 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  $\mu$ 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 метаболитизатори.

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

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

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

### Специални популации

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

### *Бъбречни нарушения*

След многократно приложение на дози от 75 mg клопидогрел дневно, плазмените нива на основният циркулиращ метаболит са по-ниски при пациентите с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 5 и 15 ml/min), в сравнение с пациентите с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min), както и с нивата измерени при други проучвания със здрави индивиди. Независимо, че инхибирането на АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация е по-ниско (25%) отколкото при здрави индивиди, удължаването на кървенето е сходно с това наблюдавано при здрави индивиди, приемащи 75 mg клопидогрел дневно. Освен това, при всички пациенти клиничната поносимост е била добра.

#### *Чернодробни нарушения*

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

#### *Раса*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В предклиничните проучвания при плъхове и маймуни песоглавец, най-често са били установени чернодробни промени. Те са възниквали при дози, надвишаващи най-малко 25 пъти терапевтичната доза при хора, които са получавали клинична доза от 75 mg дневно и са в резултат на ефект върху чернодробните метаболизиращи ензими. Такъв ефект не е бил установен при хора, приемащи терапевтична доза клопидогрел.

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кросповидон (тип А)  
Макрогол 6000  
Рициново масло, хидрогенирано

Филмово покритие:

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

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистер ОРА/АІ/РVС-АІ, съдържащ 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 и 100 филмирани таблетки в кутия.

Перфориран еднодозов блистер ОРА/АІ/РVС-АІ, съдържащ 28x1 и 50x1 филмирана таблетка в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

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

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

EU/1/09/561/001	Картонена кутия със 7 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/002	Картонена кутия с 14 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/003	Картонена кутия с 28 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/004	Картонена кутия с 30 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/005	Картонена кутия с 50 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/006	Картонена кутия с 56 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/007	Картонена кутия с 84 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери
EU/1/09/561/008	Картонена кутия с 90 филмирани таблетки в ОРА/АІ/РVС - АІ блистери

EU/1/09/561/009	Картонена кутия със 100 филмирани таблетки в ОРА/АI/PVC - АI блистери
EU/1/09/561/010	Картонена кутия с 28x1 филмирана таблетка в ОРА/АI/PVC - АI перфорирани еднодозови блистери
EU/1/09/561/011	Картонена кутия с 50x1 филмирана таблетка в ОРА/АI/PVC - АI перфорирани еднодозови блистери

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 21 Септември 2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

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

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

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

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

## **Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

*Система за лекарствена безопасност*

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

*План за управление на риска*

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

*Периодични доклади за безопасност*

Цикълът за подаване на Периодични доклади за безопасност на Clopidogrel Teva Pharma филмирани таблетки, трябва да следва цикъла за подаване на Периодични доклади за безопасност на референтния лекарствен продукт.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clonidogrel Teva Pharma 75 mg филмирани таблетки

Клопидогрел

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също хидрогенирано рициново масло.  
За повече информация вижте листовката.

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

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

EU/1/09/561/001	7 филмирани таблетки
EU/1/09/561/002	14 филмирани таблетки
EU/1/09/561/003	28 филмирани таблетки
EU/1/09/561/004	30 филмирани таблетки
EU/1/09/561/005	50 филмирани таблетки
EU/1/09/561/006	56 филмирани таблетки
EU/1/09/561/007	84 филмирани таблетки
EU/1/09/561/008	90 филмирани таблетки
EU/1/09/561/009	100 филмирани таблетки
EU/1/09/561/010	28x1 филмирана таблетка
EU/1/09/561/011	50x1 филмирана таблетка

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100, 50x1 филмирани таблетки)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg филмирани таблетки

Клопидогрел

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

Teva Pharma B.V.

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

Годен до

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg филмирани таблетки

Клопидогрел

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

Teva Pharma B.V.

**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



## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### **Clopidogrel Teva Pharma 75 mg филмирани таблетки** Клопидогрел (*Clopidogrel*)

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

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

**В тази листовка:**

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

#### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА CLOPIDOGREL TEVA PHARMA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Clopidogrel Teva Pharma 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).

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

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

- Вие имате състояние на уплътняване на артериите (известно също като атеросклероза) и
- Вие имате предхождащ коронарен инцидент, инсулт или имате състояние известно като периферно артериално заболяване.
- Вие имате неравномерна сърдечна дейност, състояние наречено “предсърдно мъждене” и не можете да приемате лекарства известни като “перорални антикоагуланти” (антагонисти на витамин К), които предотвратяват образуването и нарастването на кръвни съсиреци. Трябва да знаете, че пероралните антикоагуланти са по-ефикасни от ацетилсалициловата киселина или комбинираната употреба на Clopidogrel Teva Pharma плюс ацетилсалицилова киселина при това състояние. Вашият лекар трябва да Ви предпише Clopidogrel Teva Pharma плюс ацетилсалицилова киселина, ако не можете да приемате “перорални антикоагуланти” и за Вас няма риск от масивно кървене.

#### **2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CLOPIDOGREL TEVA PHARMA**

**Не приемайте Clopidogrel Teva Pharma:**

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

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

### **Обърнете специално внимание при употребата на Clopidogrel Teva Pharma**

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

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

Докато приемате Clopidogrel Teva Pharma:

- 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 е обикновено 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.
- Трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако забележите други нежелани реакции, неописани в тази листовка в точка 4 “Възможни нежелани реакции” или ако забележите, че някоя от нежеланите реакции стане сериозна.

Clopidogrel Teva Pharma не е предназначен за употреба при деца и юноши.

### **Прием на други лекарства**

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

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

Някои лекарства могат да повлияят употребата на Clopidogrel Teva Pharma както и обратното.

Трябва специално да информирате Вашия лекар, ако приемате

- перорални антикоагуланти, лекарства, които се използват за потискане на кръвосъсирването,

- нестероидни противовъзпалителни лекарства използвани за лечение на състояния с болка и възпаление на ставите или мускулите,
- хепарин или каквото и да е друго инжекционно лекарство използвано за предотвратяване на кръвосъсирването,
- инхибитори на протонната помпа напр. омепразол за стомашно разстройство,
- флуконазол, мориконазол, ципрофлоксацин или хлорамфеникол, лекарства за лечение на бактериални и гъбични инфекции,
- омепразол, езомепразол или циметидин, лекарства използвани за лечение на разстроен стомах,
- флуоксетин, флувоксамин или моклобемид, лекарства за потиснато настроение,
- карбамазепин или окскарбазепин, лекарства за лечение на някои видове епилепсия,
- тиклопидин, други антитромбицитни средства.

### **Прием на Clopidogrel Teva Pharma с храни и напитки**

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

### **Бременност и кърмене**

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

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

Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство.

Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар, преди да вземете това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Clopidogrel Teva Pharma е малко вероятно да засегне способността Ви да шофирате или работите с машини.

### **Важна информация относно някои от съставките на Clopidogrel Teva Pharma**

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

## **3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CLOPIDOGREL TEVA PHARMA**

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

Обичайната доза е една таблетка от 75 mg Clopidogrel Teva Pharma дневно, която се приема перорално с или без храна и по едно и също време всеки ден.

Трябва да приемате Clopidogrel Teva Pharma толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Clopidogrel Teva Pharma**

Свържете се веднага с Вашия лекар или отидете до най-близкия спешно болнично отделение, поради увеличен риск от кървене.

### **Ако сте пропуснали да приемете Clopidogrel Teva Pharma**

Ако сте пропуснали да вземете дозата Clopidogrel Teva Pharma, но си спомните в рамките на следващите 12 часа след обичайното време, веднага вземете таблетката си, а после приемете следващата в обичайния час.

Ако сте забравили за повече от 12 часа, просто вземете следващата еднократна доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози. При опаковката от 28x1 таблетки, Вие можете да проверявате деня, в който последно сте приели таблетка по календара отпечатан върху блистера.

#### **Ако сте спрели приема на Clopidogrel Teva Pharma**

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

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

#### **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

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

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

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

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

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

#### **Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция за Clopidogrel Teva Pharma е кървене.**

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

#### **Ако имате продължително кървене когато приемате Clopidogrel Teva Pharma**

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

#### **Други нежелани лекарствени реакции съобщавани при Clopidogrel Teva Pharma са**

Чести нежелани реакции: Диария, коремна болка, лошо храносмилане или киселини.

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

Редки нежелани реакции: Световъртеж .

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

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

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

## 5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ CLOPIDOGREL TEVA PHARMA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

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

## 6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

### Какво съдържа Clopidogrel Teva Pharma

- Активното вещество е клопидогрел. Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg клопидогрел (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон (тип А), макрогол 6 000 и хидрогенирано рициново масло.
  - Таблетна обвивка: хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), талк и пропиленгликол.

### Как изглежда Clopidogrel Teva Pharma и какво съдържа опаковката

Филмираните табелтки са розови, кръгли и леко изпъкнали.

Съществуват кутии с по 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 и 100 филмирани таблетки в блистери или кутии с 28x1 и 50x1 филмирана таблетка в перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

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

### Производител

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия  
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Холандия

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

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

**Česká republika**

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

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: (49) 351 834 0

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

Teva GmbH  
Tel: (49) 351 834 0

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 212 08 90

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

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

**Latvija**  
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 784 980

**United Kingdom**  
Teva UK Limited  
Tel: +(44) 1323 501 111

**Lietuva**  
UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**Дата на одобрение на листовката ММ/YYYY**

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