

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Qualimed 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega klorida.

Pomožna snov:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 13 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rožnate, okrogle in rahlo izbočene filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser

Klopidogrel je indiciran pri:

- odraslih bolnikov z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in starostniki
Klopidogrel dajemo kot enkratni dnevni odmerek po 75 mg.

Če bolnik izpusti odmerek:

- če je zamuda manj kot 12 ur po pravem času: bolnik naj odmerek vzame takoj, potem pa naslednji odmerek ob pravem času.
 - če je zamuda več kot 12 ur: bolnik naj naslednji odmerek vzame ob pravem času; odmerka ne sme podvojiti.
- Pediatrična populacija
Klopidogrel naj se pri otrocih ne uporablja iz razlogov, ki zadevajo učinkovitost (glejte poglavje 5.1.).
 - Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z ledvično okvaro so omejene (glejte poglavje 4.4).
 - Okvara jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Bolnik lahko zdravilo vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda jetrna okvara.
- Aktivna patološka krvavitev, npr. peptična razjeda ali intrakranialna krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Če se med zdravljenjem pojavijo klinični simptomi, ki opozarjajo na možnost krvavitve, moramo zaradi tveganja pojava krvavitve in hematoloških neželenih učinkov pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali po drugih ustreznih preiskavah (glejte poglavje 4.8).

Tako kot druge antitrombotike tudi klopidogetrel previdno uporabljamo pri bolnikih, pri katerih zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj obstaja tveganje za povečano krvavitev, in pri bolnikih, ki so na zdravljenju z ASA, s heparinom, z zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno z zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2). Bolnike zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, skrbno spremljamo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidogetrela in peroralnih antikoagulantov se ne priporoča, ker se lahko okrepi krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek zato ni zaželen, klopidogetrel ukinemo sedem dni pred kirurškim posegom. Pred vsakim načrtovanim kirurškim posegom in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, morajo bolniki zdravnika in zobozdravnika obvestiti, da jemljejo klopidogetrel.

Klopidogetrel podaljša čas krvavitve, zato ga previdno dajemo bolnikom z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvam (zlasti gastrointestinalnim in intraokularnim).

Bolnike, ki jemljejo klopidogetrel (samega ali v kombinaciji z ASA), je treba opozoriti, da je lahko čas, ki je potreben za zaustavitev krvavitve, daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (o mestu ali trajanju).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) pri bolnikih, ki so jemali klopidogetrel, so poročali zelo redko, včasih po kratkotrajnem jemanju. Zanj sta značilni trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki sta lahko povezani bodisi z nevrološkim spremembami, motnjo v ledvičnem delovanju ali vročino. TTP je potencialno smrtno stanje in zahteva takojšnje zdravljenje, ki vključuje tudi plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov se klopidogetrel ne priporoča prvih sedem dni po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji CYP2C19, med uporabo priporočenih odmerkov klopidogetrela nastane manj aktivnega presnovka klopidogetrela in ima manjši učinek na delovanje trombocitov. Na voljo so testi za ugotavljanje bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Klopidogetrel se v aktivni presnovek deloma presnovi s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjša koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali

močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5; glejte tudi poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Zaradi pomanjkanja izkušenj pri zdravljenju bolnikov z ledvično okvaro klopido-grel tem bolnikom dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izkušenj je malo tudi pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo, zato ga tej skupini bolnikov dajemo previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti. Sočasno jemanje klopido-grela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.4). Uporaba 75 mg klopido-grela na dan ni spremenila farmakokinetike S-varfarina (substrata CYP2C9) ali internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejeli varfarin. Vendar pa sočasna uporaba klopido-grela in varfarina poveča tveganje krvavitev zaradi neodvisnih vplivov na hemostazo.

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopido-grel moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema-jo sočasno zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina (ASA). ASA ni spremenila s klopido-grelom dosežene inhibicije z ADP-jem sprožene agregacije trombocitov, vendar klopido-grel ojača učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasno jemanje 500 mg ASA dvakrat na dan ni pomembno podaljšalo časa krvavitve, ki jo je povzročilo jemanje klopido-grela. Farmakodinamična interakcija med klopido-grelom in ASA je možna in poveča tveganje za krvavitev, zato moramo biti previdni, ko se odločamo za sočasno jemanje (glejte poglavje 4.4). Vendar pa so klopido-grel in ASA sočasno jemali do eno leto (glejte poglavje 5.1).

Heparin. V klinični študiji na zdravih osebah zaradi jemanja klopido-grela ni bilo treba spremeniti odmerka heparina, pa tudi učinek heparina na koagulacijo se ni spremenil. Sočasno jemanje heparina ni vplivalo na zaviranje agregacije trombocitov, ki jo je sprožil klopido-grel. Farmakodinamična interakcija med klopido-grelom in heparinom je možna in poveča tveganje za krvavitev, zato se za sočasno uporabo odločamo previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki. Varnost sočasnega jemanja klopido-grela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri sočasnem jemanju trombolitikov in heparina ter ASA (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). V klinični študiji, na zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje klopido-grela in naproksena povečalo prikrto krvavitev iz prebavil. Vendar pa zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ni jasno, ali vsa povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z zaviralci COX-2 in klopido-grela (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje.

Klopido-grel se presnovi v aktivni presnovek deloma s CYP2C19. Zato je mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracijo aktivnega presnovka klopido-grela.

Klinični pomen te interakcije ni znan. Iz previdnosti naj sočasno ne bi uporabljali močnih ali srednje močnih zaviralcev CYP2C19 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Med zdravili, ki zavirajo CYP2C19, so omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke (PPI):

Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj istočasno ali v presledku 12 ur, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 45 % (začetni odmerek) oz. 40 % (vzdrževalni odmerek). Povprečno zavrtje agregacije trombocitov se je zmanjšalo za 39 % (začetni odmerek) oz. 21 % (vzdrževalni odmerek). Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogrelom tudi esomeprazol.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4).

Manj izrazita zmanjšana izpostavljenost presnovkov je bila opažena pri pantoprazolu ali lansoprazolu. Pri sočasni uporabi 80 mg pantoprazola enkrat dnevno, so se zmanjšale plazemske koncentracije aktivnega presnovka za 20 % (začetni odmerek) in 14 % (vzdrževalni odmerek), z zmanjšanjem zavrtja agregacije trombocitov za 15 % in 11 %. Ti rezultati kažejo, da se klopidogrel lahko uporablja skupaj s pantoprazolom.

Ni dokazov, da druga zdravila za zmanjševanje želodčne kisline, npr. antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, ovirajo antitrombotično delovanje klopidogrela.

Druga zdravila

Da bi proučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so številne klinične študije izvedli tudi z drugimi zdravili. Pri sočasnem jemanju klopidogrela ter atenolola in nifedipina ali obeh niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Na farmakodinamiko klopidogrela tudi ni pomembno vplivalo sočasno jemanje fenobarbitala, ali estrogena.

Podatki študije CAPRIE kažejo, da je sočasno jemanje fenitoina in tolbutamid, ki se presnavljata s CYP2C9, sočasno s klopidogrelom varno uporabljata.

Drugih študij o interakcijah klopidogrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto jemljejo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preizkušanje klopidogrela, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah sočasno jemali različna zdravila, tudi diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), kalcijeve antagoniste, učinkovine za zniževanje holesterola, koronarne vazodilatatorje, antidiabetike (tudi insulin), antiepileptične učinkovine in antagoniste glikoproteinov IIb/IIIa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o zdravljenju nosečnic s klopidogrelom ni, zato je iz varnostnih razlogov priporočeno, da nosečnice klopidogrela ne jemljejo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se klopidogrel pri človeku izloča v materinem mleku. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogrel izloča v materinem mleku. Iz varnostnih razlogov naj matere, ki se zdravijo z zdravilom Klopidogrel dura, ne dojijo.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale, da bi klopidogrel vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidogrel nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogrela so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili eno leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni v nadaljevanju. V študiji CAPRIE je bil dnevni odmerek po 75 mg klopidogrela primerljiv z dnevnim odmerkom po 325 mg ASA, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov, ki so jih bolniki navajali v kliničnih študijah, so neželene učinke prijavljali tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogosteje opisani neželeni učinek tako v kliničnih študijah kot med postmarketinško uporabo, med katero so se najpogosteje pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s klopidogrelom ali z ASA, skupna incidenca vseh krvavitev 9,3-odstotna. Incidenca hujših primerov je bila podobna za klopidogrel in za ASA.

V študiji CURE stevilo velikih krvavitev s klopidogrelom in ASA ni bilo prekoračeno v sedmih dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so zdravljenje prekinili več kot pet dni pred kirurškim posegom. Pri bolnikih, ki so se zdravili do pet dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopidogrel in ASA in 6,3 % za placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini bolnikov, ki so se zdravili s klopidogrelom in ASA, prišlo do splošnega povečanja krvavitev v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo in ASA. Incidenca večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna. To je veljalo tudi za podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in tipom fibrinolitičnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil skupni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralne krvavitve majhen in podoben v obeh skupinah.

Neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah ali poročani spontano, so naštetih v spodnji tabeli. Njihova pogostnost je navedena po naslednjem dogovoru: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). Pri vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza,

				huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okusa
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna jetrna odpoved, hepatitis, nenormalni testi jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozni dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni

				izpuščaj, urtikarija, ekcem, lihen planus
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgija
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečana vrednost kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			zvišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetra lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. Pri krvavitvi je treba zagotoviti ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetra ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšanege časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje reverzno na učinek klopidogetra.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC-04.

Klopidogetrel je predzdravilo in eden njegovih presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Encimi CYP450 morajo presnoviti klopidogetrel, da nastane aktivni presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktivni presnovek klopidogetra selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa z ADP, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani vso njihovo preostalo življenjsko dobo (približno 7–10 dni) in normalno delovanje trombocitov se obnovi s hitrostjo, ki je v skladu s spremembo trombocitov. Zavrta je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti kot ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastane z delovanjem encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, se ustrezno zavrtje trombocitov ne pojavi pri vseh bolnikih.

Večkratni odmerki po 75 mg na dan od prvega dne pomembno zavirajo agregacijo trombocitov, ki jo sproži ADP. Ta se progresivno povečuje in doseže dinamično ravnovesje (steady state) med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečna raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan 40- do 60-odstotna. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, navadno v petih dneh po ukinitvi zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogetra so vrednotili v štirih dvojno slepih študijah. Vanje je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov. V študiji CAPRIE so primerjali klopidogetrel in ASA, v študijah

CURE, CLARITY in COMMIT pa klopidogetrel in placebo; bolniki so oboje dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

Nedavni miokardni infarkt (MI), nedavna kap ali ugotovljena periferna arterijska bolezen (PAD)

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z ateroskleroza, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so jemale 75 mg klopidogetrela na dan ali 325 mg ASA na dan, spremljali so jih od 1 leto do 3 leta. V podskupini z MI je večina bolnikov jemala ASA prvih nekaj dni po akutnem MI.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljeno opazovani dogodek MI, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi vključenih bolnikov (*intention to treat analysis*) so v skupini, ki je jemala klopidogetrel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je jemala ASA, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja /RT/: 8,7 %, 95-odstotni interval zaupanja /IZ/: 0,2 do 16,4; $p = 0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, dodatnim 10 (IZ: 0 do 20) bolnikom. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (MI, ishemična kap in PAD) je bila korist (doseganje statistične značilnosti pri $p = 0,003$) največja pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi MI) (zmanjšanje RT: =23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in manjša (ni bila pomembno drugačna kot pri ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT: 7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 / $p = 0,258$ /). Pri bolnikih, ki so bili v preizkušnje vključeni samo na podlagi nedavnega MI, je bil klopidogetrel numerično inferioren, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT: -4 %; IZ: -22,5 do 11,7 / $p = 0,639$ /). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi od zdravljenja s klopidogetrelom pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih starih 75 let ali manj.

Ker CAPRIE nima moči za oceno učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali naključne.

Pediatrična populacija

V študiji povečevanja odmerka, ki je zajela 86 novorojenčkov ali dojenčkov, starih do 24 mesecev, s tveganjem tromboze (PICCOLO), so klopidogetrel ocenili v zaporednih odmerkih 0,01, 0,1 in 0,2 mg/kg pri novorojenčkih in dojenčkih ter 0,15 mg/kg samo pri novorojenčkih. Odmerek 0,2 mg/kg je dosegel povprečno 49,3 % zavrtje (agregacija trombocitov povzročena s 5 μ M ADP), primerljivo kot pri odraslih ob uporabi zdravila Plavix v odmerku 75 mg/dan.

Randomizirana dvojno slepa študija vzporednih skupin (CLARINET) je zajela 906 pediatričnih bolnikov (novorojenčkov in dojenčkov) s cianotično prirojeno srčno hibo, paliativno oskrbljeno s sistemsko-pljučnim arterijskim spojem (šantom). Bolnike so randomizirali na prejemanje klopidogetrela 0,2 mg/kg ($n = 467$) ali placebo ($n = 439$) obenem s sočasnim osnovnim zdravljenjem do tedaj, ko je bila opravljena operacija druge stopnje. Povprečni čas med paliativno oskrbo s spojem in prvo uporabo raziskovanega zdravila je bil 20 dni. Približno 88 % bolnikov je sočasno prejemalo ASA (v razponu od 1 do 23 mg/kg/dan). Med skupinama ni bilo značilnih razlik v primarnem sestavljenem opazovanem dogodku, ki je obsegal smrt, trombozo spoja ali srčno intervencijo pred starostjo 120 dni po dogodku, za katerega je bilo ocenjeno, da je trombotične narave: v skupini s klopidogetrelom je bilo takšnih 89 (19,1 %) in v skupini s placebo 90 (20,5 %) (glejte poglavje 4.2). Najpogosteje opisani neželeni učinek tako v skupini s klopidogetrelom kot v skupini s placebo je bila krvavitev, vendar se pojavljanje krvavitev med skupinama ni značilno razlikovalo. Med dolgoročnim varnostnim spremljanjem te študije je 26 bolnikov, ki so pri enem letu starosti še vedno imeli spoj, prejemalo klopidogetrel do 18. meseca starosti. Med tem dolgoročnim spremljanjem niso ugotovili novih težav ali zadržkov v zvezi z varnostjo.

Preskušnji CLARINET in PICOLO so izvedli z uporabo pripravljene raztopine klopidogetela. V študiji relativne biološke uporabnosti pri odraslih je imela pripravljena raztopina klopidogetela podoben obseg in rahlo večjo hitrost absorpcije glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka kakor odobrena tableta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogetel hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija nespremenjenega klopidogetela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75-mg peroralnem odmerku) se je pojavila približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, na podlagi metabolitov klopidogetela, izločenih z urinom.

Distribucija

Klopidogetel in glavni krožeči (neaktivni) metabolit se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske proteine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ni nasičenja v širokem koncentracijskem razponu.

Presnova

Klopidogetel se v jetrih izdatno presnovi. Klopidogetel se *in vitro* in *in vivo* presnovi po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in povzroči hidrolizo v neaktiven karboksilnokislinski derivat (85 % presnovkov v obtoku), druga pa z več encimi citokroma P450. Klopidogetel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogetel, ki je vmesen presnovek. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka 2-oksoklopidogetela povzroči nastanek aktivnega presnovka, ki je tiolski derivat klopidogetela. *In vitro* poteka ta presnovna pot s CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolski presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptorje in tako zavre agregacijo trombocitov.

C_{max} aktivnega presnovka je po enem 300-mg polmilnem odmerku klopidogetela dvakrat večja kot po štirih dneh uporabe vzdrževalnega odmerka 75 mg. C_{max} je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi zdravila.

Eliminacija

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogetela pri človeku, se ga je približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom v 120 urnem intervalu po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas klopidogetela približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega metabolita je bil 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

CYP2C19 je vključen tako v nastajanje aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka, 2-oksoklopidogetela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetela in njegovo antitrombocitno delovanje, merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19.

Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalni presnovi, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 nista funkcionalna. Na račun alelov CYP2C19*2 in CYP2C19*3 gre večina alelov z zmanjšanim delovanjem pri Kavkazijcih (85%) in pri Azijcih (99 %), ki so slabi metabolizatorji. Drugi aleli, povezani z odsotno ali zmanjšano presnovo, so redkejši in vključujejo CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8. Bolnik, ki je slab metabolizator, ima dva hipofunkcijska alela, kot je pojasnjeno zgoraj. Objavljene pogostnosti genotipa slabega metabolizatorja s CYP2C19 so približno 2% pri Kavkazijcih, 4% pri črnih in 14% pri Kitajcih. Na voljo so testi za določitev bolnikovega CYP2C19-genotipa.

Opravljen je bil navzkrižna študija 40 zdravih preiskovancev, po 10 v vsaki od štirih metabolizatorskih skupin s CYP2C19 (ultrahitri, dobri, srednji, slabi). Študija je ocenila farmakokinetiko in antiagregacijski odziv po uporabi odmerka 300 mg in potem 75 mg/dan ter 600 mg in potem 150 mg/dan, vsako od obeh shem skupaj 5 dni (stanje dinamičnega ravnovesja). Med

ultrahitrimi, dobrimi in srednjimi metabolizatorji niso ugotovili bistvenih razlik v izpostavljenosti aktivnemu presnovku in povprečnem zavrtju agregacije trombocitov (IPA). Pri slabih metabolizatorjih je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku za 63 do 71 % manjša kot pri dobrih metabolizatorjih. Po odmerni shemi 300 mg/75 mg se je antiagregacijski odziv pri slabih metabolizatorjih zmanjšal: povprečno IPA (5 μ M ADP) je bilo 24 % (24 ur) in 37 % (5. dan) v primerjavi z 39 % (24 ur) in 58 % (5. dni) pri dobrih metabolizatorjih ter 37 % (24 ur) in 60 % (5. dan) pri srednjih metabolizatorjih. Ko so slabi metabolizatorji prejeli shemo 600 mg/150 mg, je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku večja kot s shemo 300 mg/75 mg. Poleg tega je bilo IPA 32 % (24 ur) in 61 % (5. dan), kar je več kot pri slabih metabolizatorjih, ki so prejeli shemo 300 mg/75 mg, in podobno kot pri drugih metabolizatorskih skupinah s CYP2C19, ki so prejemale shemo 300 mg/75 mg. Ustrezna odmerna shema za to populacijo bolnikov v kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena.

V skladu z zgornjimi rezultati so izsledki metaanalize, ki je zajela 6 študij, 335 bolnikov, zdravljenih s klopidogetrelom in v stanju dinamičnega ravnovesja. Pokazala je, da se je v primerjavi z dobrimi metabolizatorji izpostavljenost aktivnemu presnovku pri srednjih metabolizatorjih za 28 % zmanjšala, pri slabih metabolizatorjih se je zmanjšala za 72 %, zavrtje agregacije trombocitov (5 μ M ADP) pa se je zmanjšalo tako, da je bila razlika IPA v primerjavi z dobrimi metabolizatorji pri prvih 5,9 % in pri drugih 21,4 %.

Vpliv CYP2C19-genotipa na klinične izide pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, ni bil ocenjen v prospektivnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanjih. Opravljene pa so bile številne retrospektivne analize za oceno tega učinka pri bolnikih, zdravljenih s klopidogetrelom, za katere so na voljo rezultati genotipizacije: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) poleg tega pa tudi številne objavljene kohortne študije.

V TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (Collet, Sibbing, Giusti) je imela kombinirana skupina bolnikov, ki so bili ali srednji ali slabi metabolizatorji, večji delež kardiovaskularnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali trombozo na žilni opornici kot dobri metabolizatorji.

V študiji CHARISMA in eni kohortni študiji (Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri slabih metabolizatorjih v primerjavi z dobrimi.

V študijah CURE, CLARITY in eni od kohortnih študij (Trenk) niso odkrili večjega deleža dogodkov glede na metabolizatorsko stanje.

Nobena teh analiz ni imela zadostne velikosti za odkritje razlik v izidu pri slabih metabolizatorjih.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogetrela v teh posebnih skupinah bolnikov ni znana.

Okvara ledvic

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetrela na dan. Dodatno je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnem odmerjanju 75 mg klopidogetrela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zavrtje z ADP izzvane agregacije trombocitov podobno kot pri zdravih preiskovancih. Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve je bilo v obeh skupinah podobno.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki povzročijo srednjo ali slabo presnovo s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah na podganah in pavijanih so bile najpogosteje opaženi učinek jetrne spremembe. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan, in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Nobenega učinka na presnovne encime pa niso opazili pri ljudeh ob jemanju terapevtskih odmerkov.

Pri zelo velikih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju (gastritis, želodčne erozije in/ali bruhanje).

O kancerogenem učinku klopidogrela v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob jemanju kliničnega odmerka 75 mg na dan), ki so ga mišim dajali 78 tednov, podganam pa 104 tedne, ni bilo dokazov.

Klopidogrel so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in niso ugotovili nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili pa so, da klopidogrel ne vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in da ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je povzročil blago zakasnitev razvoja mladičkov. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidogrelom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijetnost).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

celuloza, mikrokristalna
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Filmska obloga:

Hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
smukec
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so v pretisnih omotih (OPA/Al/PVC-Al) po 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v škatli.

Koledarski pretisni omot iz OPA/Al/PVC-Al, ki vsebuje 7, 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet in je pakiran v škatli.

Perforiran pretisni omot za posamično odmerjanje iz OPA/Al/PVC-Al, ki vsebuje 30 x 1 in 50 x 1 filmsko obloženo tableto in je pakiran v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/559/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. september 2009.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predstavljen v modulu 1.8.1. pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo na trg in toliko časa, kolikor bo zdravilo v prometu.

Načrt za obvladovanje tveganja

Načrt za obvladovanje tveganja ni bil predložen. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet temelji na referenčnem zdravilu, za katerega ne obstajajo varnostni pomisleki, zato dodatne aktivnosti za zmanjšanje tveganja niso potrebne.

Redna dopolnjena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Razpored predložitve PSUR za Klopidoqrel Qualimed filmsko obložene tablete se mora ujemati z razporedom predložitve PSUR za referenčno zdravilo.

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Klopidogrel Qualimed 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogreljevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 filmsko obloženih tablet

7 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot

14 filmsko obloženih tablet

14 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot

28 filmsko obloženih tablet

28 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot

30 filmsko obloženih tablet

30x1 filmsko obloženih tablet

50 filmsko obloženih tablet

50x1 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet

56 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot

84 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot

90 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

7 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/001
14 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/002
28 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/003
30 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/004
50 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/005
56 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/006
84 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/007
90 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/008
100 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/009
30x1 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/010
50x1 filmsko obloženih tablet: EU/1/09/559/011
7 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/012
14 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/013
28 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/014
56 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/015
84 filmsko obloženih tablet - koledarski pretisni omot: EU/1/09/559/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Klopidogrel Qualimed 75 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ŠKATLE Z DNE 7, 14, 28, 30, 30X1, 50, 50X1, 56, 84, 90 IN 100

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Qualimed 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Qualimed

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT ŠKATLE Z DNE 7, 14, 28, 56, IN 84

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Qualimed 75 mg filmsko obložene tablete

klopidogrel

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Qualimed

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

Dnevi v tednu:

Pon
Tor
Sre
Cet
Pet
Sob
Ned

Teden 1

Teden 2 (samo za škatle z 14, 28, 56 in 84 tabletami)

Teden 3 (samo za škatle z 28, 56 in 84 tabletami)

Teden 4 (samo za škatle z 28, 56 in 84 tabletami)

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Klopidogrel Qualimed 75 mg filmsko obložene tablete klopidogrel

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Klopidogrel Qualimed in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Klopidogrel Qualimed
3. Kako jemati zdravilo Klopidogrel Qualimed
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Klopidogrel Qualimed
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO KLOPIDOGREL QUALIMED IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Klopidogrel Qualimed spada v skupino zdravil, ki se imenujejo zaviralci agregacije trombocitov. Trombociti so zelo majhne strukture v krvi, ki se zlepljajo pri strjevanju krvi. Zaviralci agregacije trombocitov preprečujejo to zlepljanje in s tem zmanjšajo možnost za nastanek krvnih strdkov (proces se imenuje tromboza).

Klopidogrel Qualimed se jemlje za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (trombov) v otrdelih krvnih žilah (arterijah). Proces je znan kot aterotromboza in lahko povzroči aterotrombotične dogodke (kot so kap, srčni napad ali smrt).

Klopidogrel Qualimed vam je predpisan za pomoč pri preprečevanju nastajanja krvnih strdkov in za zmanjšanje tveganja teh hudih dogodkov, ker:

- imate otrdele arterije (znano tudi kot ateroskleroza) in
- ste predhodno doživeli srčni napad, kap ali imeli stanje, ki je znano kot periferna arterijska bolezen.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO KLOPIDOGREL QUALIMED

Ne jemljite zdravila Klopidogrel Qualimed:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) klopidogrel ali katerikoli sestavino zdravila Klopidogrel Qualimed;
- če imate zdravstveno stanje, ki trenutno povzroča krvavitev, npr. rana na želodcu ali možganska krvavitev;
- če imate hudo jetrno obolenje.

Če menite, da se karkoli od navedenega nanaša na vas, ali če ste kakorkoli v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete Klopidogrel Qualimed.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidogrel Qualimed

Če katerokoli od spodaj navedenih stanj velja za vas, morate o tem obvestiti svojega zdravnika, preden boste vzeli zdravilo Klopido^grel Qualimed:

- če pri vas obstaja tveganje za krvavitev, kot je:
 - zdravstveno stanje s tveganjem za notranjo krvavitev (rana na želodcu),
 - krvna motnja, zaradi katere ste bolj nagnjeni k notranji krvavitvi (krvavitev v tkivih, organih ali sklepih vašega telesa),
 - nedavna huda poškodba,
 - nedavni kirurški poseg (tudi na zobeh),
 - načrtovan kirurški poseg (tudi na zobeh) v naslednjih sedmih dneh;
- če ste imeli strdek v možganski arteriji (ishemična kap), ki se je pojavil v zadnjih sedmih dneh,
- če imate ledvične ali jetrne bolezni.

Ko jemljete zdravilo Klopido^grel Qualimed:

- morate zdravniku povedati, če imate predvideno kakšno operacijo (tudi zobozdravstveni poseg).
- morate takoj povedati zdravniku, če razvijete bolezensko stanje (znano tudi kot trombotična trombocitopenična purpura ali TTP) z zvišano telesno temperaturo in modricami pod kožo, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenele kože ali oči (zlatenica) (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«).
- se lahko krvavitev ustavi počasneje kot ponavadi, če se urežete ali poškodujete. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših urezninah ali poškodbah, npr. pri britju, navadno ni razloga za skrb, če pa vas glede krvavitve skrbi, se nemudoma posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4 »MOŽNI NEŽELENI UČINKI«);
- lahko vaš zdravnik naroči krvne preiskave;

Zdravilo Klopido^grel Qualimed ni namenjeno za zdravljenje otrok ali mladostnikov.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera druga zdravila lahko vplivajo na jemanje zdravila Klopido^grel Qualimed in obratno.

Še posebej pomembno je, da obvestite svojega zdravnika, če jemljete

- peroralne antikoagulate, zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov,
- nesteroidna protivnetna zdravila, ki se običajno uporabljajo za lajšanje bolečine in/ali vnetja mišic ali sklepov,
- heparin, ali katerokoli drugo zdravilo v obliki injekcij, ki se uporablja za zmanjševanje strjevanja krvi,
- omeprazol, esomeprazol ali cimetidin, zdravila za zdravljenje težav z želodcem,
- flukonazol, vorikonazol, ciprofloksacin ali klorampfenikol, zdravila za zdravljenje bakterijskih in glivičnih okužb,
- fluoksetin, fluvoksamin ali moklobemid, zdravila za zdravljenje depresije,
- karbamazepin ali oksakarbazepin, zdravila za zdravljenje nekaterih oblik epilepsije,
- tiklopidin, druga antiagregacijska zdravila.

Občasno jemanje acetilsalicilne kisline, učinkovine, ki je v številnih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature (ne več kot 1000 mg v kateremkoli 24-urnem obdobju), ne bi smelo povzročati težav, o daljšem jemanju v drugih okoliščinah pa se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje zdravila Klopido^grel Qualimed skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Klopido^grel Qualimed lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da tega zdravila ne jemljejo nosečnice in matere, ki dojijo.

Če ste noseči ali mislite, da ste noseči, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali farmacevta, preden vzamete zdravilo Klopidoĝrel Qualimed. Če med zdravljenjem z zdravilom Klopidoĝrel Qualimed zanosite, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj jemanje klopidoĝrela med nosečnostjo ni priporočljivo.

Med jemanjem tega zdravila ne smete doĝiti.

Če doĝite ali nameravate doĝiti, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Klopidoĝrel Qualimed vplivalo na vašo sposobnost za voĝnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Klopidoĝrel Qualimed

Hidrogenirano ricinusovo olje lahko povzroči ŝelodčne motnje ali drisko.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO KLOPIDOĝREL QUALIMED

Pri jemanju zdravila Klopidoĝrel Qualimed natančno upoŝtevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek je ena 75 mg tableta zdravila Klopidoĝrel Qualimed na dan, ki jo lahko vzamete s hrano ali brez nje; odmerek morate jemati vsak dan ob istem času.

Zdravilo Klopidoĝrel Qualimed morate jemati, dokler vam ga vaŝ zdravnik predpisuje.

Če ste vzeli veĝji odmerek zdravila Klopidoĝrel Qualimed, kot bi smeli

Zaradi povečanega tveganja za krvavitev se posvetujte s svojim zdravnikom ali z medicinskim osebjem na najbliĝjem oddelku za nujno zdravniŝko pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Klopidoĝrel Qualimed

Če ste pozabili vzeti odmerek in od tega ni minilo veĝ kot 12 ur, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Če na odmerek pozabite za veĝ kot 12 ur, izpusťte pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno.

Ne jemljite dvojnega odmerka, da bi nadomestili posamezne izpuŝčene odmerke.

Pri velikosti pakiranja po 7, 14, 28, 56 ali 84 tablet (v koledarskem pretisnem omotu) lahko po koledarju, ki je natisnjen na pretisnem omotu, preverite, na kateri dan v tednu ste nazadnje vzeli tableto zdravila Klopidoĝrel Qualimed.

Če ste prenehali jemati zdravilo Klopidoĝrel Qualimed

Ne prekinite zdravljenja razen, če tako odloči zdravnik. Preden prekinete zdravljenje, se posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vpraŝanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOĝNI NEŝELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Klopidoĝrel Qualimed neŝelene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost spodaj naštetih možnih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 uporabnikov)
- pogosti (pojavi se pri 1 do 10 od 100 uporabnikov)
- občasni (pojavi se pri 1 do 10 od 1.000 uporabnikov)
- redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 uporabnikov)
- zelo redki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 uporabnikov)
- ni znano (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom, če se pri vas pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, znaki okužbe ali huda utrujenost, kar so znaki redkega zmanjšanja števila določenih krvnih celic;
- znaki jetrnih težav, npr. porumenelost kože in/ali oči (zlatenica), ki so lahko povezani s krvavitvijo, ki se pojavi pod kožo kot drobne rdeče pike, in/ali zmedenostjo (glejte poglavje 2 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidoqrel Qualimed«);
- otekanje ust ali boleznj kože, kot so izpuščaji, srbenje in mehurji na koži kar so lahko znaki alergijske reakcije.

Najpogostejši neželeni učinek o katerem so poročali med zdravljenjem z zdravilom Klopidoqrel Qualimed je krvavitev. Krvavitve se lahko pojavijo kot krvavitev iz želodca ali črevesja, modrice, hematomi (neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo), krvavitev iz nosu, kri v seču. V redkih primerih so poročali tudi o očesnih krvavitvah, krvavitvah v glavi, pljučih ali sklepah.

Če doživite podaljšanje krvavitve v času jemanja zdravila Klopidoqrel Qualimed

Če se urežete ali poškodujete, lahko traja dlje kot običajno, da se krvavitev ustavi. To je povezano z delovanjem zdravila, saj preprečuje strjevanje krvi. Pri manjših vrezninah ali poškodbah, npr. če se urežete ali brijete, navadno ni razloga za skrb, če pa ste glede krvavitve v kakršnihkoli dvomih, se morate takoj posvetovati s svojim zdravnikom, (glejte poglavje 2 »Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Klopidoqrel Qualimed«).

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Klopidoqrel Qualimed so:

Pogosti neželeni učinki: driska, bolečina v trebuhu, slaba prebava ali zgaga.

Občasni neželeni učinki: glavobol, razjeda na želodcu, bruhanje, slabost, zaprtost, preveč plinov v želodcu ali črevesju, izpuščaji, srbenje, omotica, občutek mravljinčenja in omrtvelosti.

Redki neželeni učinki: vrtoglavica.

Zelo redki neželeni učinki: zlatenica, huda bolečina v trebuhu z bolečino v hrbtu ali brez nje, zvišana telesna temperatura, težave pri dihanju, ki so včasih povezane s kašljem, splošne alergijske reakcije, oteklina v ustih, mehurji na koži, kožna alergija, vnetje v ustih (stomatitis), znižanje krvnega tlaka, zmedenost, halucinacije, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, motnje okusa.

Poleg tega lahko zdravnik ugotovi spremenjene izvide preiskav krvi ali seča.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA KLOPIDOGREL QUALIMED

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetobo.

Zdravila Klopidogrel Qualimed ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP.

Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Klopidogrel Qualimed

Zdravilna učinkovina je klopidogrel. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela v obliki klopidogrelijevega klorida.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, krospovidon (vrsta A), makrogol 6000 in hidrogenirano ricinusovo olje
- Obloga tablete: hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), smukec ter propilenglikol.

Izgled zdravila Klopidogrel Qualimed in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle in rahlo izbočene.

Na voljo so v pretisnih omotih po 7, 13, 28, 30, 50, 56, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na voljo so škatle s 7, 14, 28, 56 ali 84 filmsko obloženimi tabletami v koledarskem pretisnem omotu.

Na voljo so škatle s 30 x 1 ali 50 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranem pretisnem omotu za posamično odmerjanje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francija

Izdelovalec:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan ApS

Tlf: + 45 3694 4568

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

Deutschland

Norge

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Greece

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

<Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>