

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Qualimed 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreeli (vesinikkloriidina).

Abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 13 mg hüdrogeenitud riitsinusõli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad, ümmargused ja kergelt kumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aterotrombootiliste haigusjuhtude ärahoidmine

Klopidooreel on näidustatud:

- müokardiinfarkti (tekkinud mõni päev kuni 35 päeva tagasi), isheemilise insuldi (tekkinud 7 päeva kuni 6 kuud tagasi) või perifeersete arterite kindlakstehtud haigusega täiskasvanud patsientidele.

Lisainformatsiooni vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

- Täiskasvanud ja vanurid.

Klopidooreeli tuleb manustada ühekordse ööpäevase annusena 75 mg .

Kui annus jääb vahele:

- ja tavapärasest plaanilisest manustamisajast on möödunud vähem kui 12 tundi, peab patsient võtma annuse otsekohe ja järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal;
- ja möödunud on üle 12 tunni, peab patsient võtma järgmise annuse tavapärasel plaanilisel ajal ja ei tohi annust kahekordistada.

- Lapsed

Klopidooreeli ei soovitata kasutada lastel seoses efektiivsusega (vt lõik 5.1).

- Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on kasutamise kogemus piiratud (vt lõik 4.4).

- Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel võib olla verejooksu diatees (vt lõik 4.4), on kasutamise kogemus piiratud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raske maksakahjustus.
- Äge verejooks, nt peptilisest haavandist või koljusisene verejooks.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine ja hematoloogilised häired

Veritsusohu ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski tõttu tuleb vererakkude arvu määrata ja/või kõiki muid vajalikke analüüse teha otsekohe, kui ravi ajal ilmnevad mingidki veritsusele viitavad kliinilised sümptomid (vt lõik 4.8). Sarnaselt teiste trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainetega tuleb klopidoogreeli manustamisel olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on traumade, operatsioonide või muude patoloogiliste seisundite tõttu verejooksu oht tõusnud ja patsientide puhul, keda ravitakse ASH, hepariini, glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega. Kõiki verejooksule viitavaid sümptomeid patsientidel tuleb väga hoolikalt jälgida, kaasa arvatud varjatud verejooksud, eriti ravi esimeste nädalate jooksul ja/või pärast invasiivset kardiaalset protseduuri või kirurgiat. Klopidoogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.5).

Kui patsiendile kavatsetakse teha plaaniline operatsioon ja trombotsüütide agregatsiooni vastane toime ei ole ajutiselt soovitud, tuleks klopidoogreeli manustamine lõpetada 7 päeva enne operatsiooni. Patsiendid peavad informeerima arste ja hambaarste klopidoogreeli kasutamisest enne iga kirurgilist protseduuri, samuti enne iga uue ravimi kasutamist. Klopidoogreel pikendab veritsusaega, seda tuleb kasutada ettevaatlikult patsientide puhul, kellel esinevad veritsusele kalduvad kahjustused (eriti seedetrakti- ja silmasisesed).

Patsiente tuleb informeerida sellest, et klopidoogreelravi ajal (kombinatsioonis ASH-ga või ilma) võib verejooksu peatumine võtta kauem aega kui tavaliselt ning et nad peavad kõigist ebatavalistest (lokalisatsioon või kestvus) veritsustest arstile teatama.

Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)

Väga harvadel juhtudel on klopidoogreeli manustamise järgselt teatatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) esinemist, mõnikord isegi pärast lühiajalist kasutamist. Seda iseloomustab trombotsütopeenia ja mikroangiopaatile hemolüütiline aneemia koos neuroloogiliste nähtude, neerufunktsiooni häirete või palavikuga. TTP on potentsiaalselt fataalne seisund, mis vajab kohest ravi, k.a. plasmafereesi.

Hiljutine isheemiline insult

Kuna puuduvad vastavad andmed, ei soovitata klopidoogreeli kasutamist ägeda isheemilise insuldi esimese 7 päeva jooksul.

Tsütokroom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogeneetika: puuduliku CYP2C19 metaboliseerimisvõimega patsientidel moodustub klopidoogreeli soovitatava annuse korral vähem klopidoogreeli aktiivset metaboliiti ning toime trombotsüütidele on nõrgem. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Klopidoogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidoogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõik 4.5 CYP2C19 inhibeerijate nimekiri, vt ka lõik 5.2).

Neerukahjustus

Klopidogreeli kasutamise kogemus neerukahjustusega patsientidel on piiratud. Seetõttu tuleb taoliste patsientide puhul klopidogreeli kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kogemused on piiratud patsientidega, kellel esineb mõõdukas maksahaigus ja kellel võib esineda veritsusdiatees. Sellistel juhtudel tuleb klopidogreeli kasutada väga ettevaatlikult (vt lõik 4.2).

Abiained

See ravim sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid: klopidogreeli samaaegset kasutamist suukaudsete antikoagulantidega ei soovitata, kuna see võib suurendada veritsuse intensiivsust (vt lõik 4.4). Ehkki klopidogreel, manustatuna annuses 75 mg ööpäevas, ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat või INR-i (*international normalised ratio*) pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel, suurendab klopidogreeli ja varfariini koosmanustamine veritsusohu kummagi ravimi sõltumatu toime tõttu hemostaasile.

Glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitorid: klopidogreeli manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, keda samaaegselt ravitakse glükoproteiin IIb/IIIa inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Atsetüülsalitsüülhape (ASH): ASH ei muutnud klopidogreeli toimet pärssida ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile, küll aga võimendas klopidogreel ASH toimet kollageeni poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile. Siiski, 500 mg ASH samaaegne manustamine kaks korda päevas ühe päeva jooksul ei tugevdanud klopidogreeli poolt esile kutsutud veritsusaja pikenemist. Klopidogreeli ja atsetüülsalitsüülhappe vaheline farmakodünaamiline interaktsioon, mis suurendab verejooksu riski, on võimalik. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). ASH ja klopidogreeli on siiski samaaegselt kasutatud kuni ühe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Hepariin: tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus ei nõudnud klopidogreeli manustamine hepariini annuse muutmist ega muutnud hepariini toimet koagulatsioonile. Hepariini samaaegne manustamine ei avaldanud mõju klopidogreeli poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsioonile pärssimisele. Võimalik on klopidogreeli ja hepariini vaheline farmakodünaamiline koostoime, mis suurendab verejooksu riski. Seetõttu tuleb nende samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Trombolüütikumid: klopidogreeli, fibriin-spetsiifiliste või mittespetsiifiliste trombolüütiliste ainete ja hepariinide samaaegse manustamise ohutust hinnati ägeda müokardiinfarktiga patsientidel. Kliiniliselt oluliste veritsuste esinemissagedus oli sarnane sellele, mida täheldati trombolüütiliste ravimite ja hepariini manustamisel koos ASH-ga (vt lõik 4.8).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA): tervetel vabatahtlikel läbi viidud kliinilises uuringus suurendas klopidogreeli ja naprokseeni samaaegne manustamine varjatud verekaotust seedetraktist. Kuid kuna puuduvad koostoime uuringud teiste MSPVA-dega, on hetkel ebaselge, kas suurenenud seedetrakti verejooksu oht kaasneb kõigi MSPVA-dega. Järelikult tuleb klopidogreeli koos MSPVA preparaatidega, sealhulgas Cox-2 inhibiitoritega, manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Muu kaasuv ravi:

Klopidogreel metaboliseerub aktiivseks metaboliidiks osaliselt CYP2C19 vahendusel, mistõttu selle ensüümi aktiivsust pärssivad ravimid vähendavad oodatavasti klopidogreeli aktiivse metaboliidi taset. Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida CYP2C19 tugevalt või mõõdukalt inhibeerivate ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

CYP2C19 inhibeerivate ravimite hulka kuuluvad omeprasool ja esomeprasool, fluvoksamiin, fluoksetiin, moklobemiid, vorikonasool, flukonasool, tiklopidiin, tsiprofloksatsiin, tsimetidiin, karbamasepiin, okskarbasepiin ja klooramfenikool.

Prootonpumba inhibiitorid (PPI): Omeprasool, manustatuna annuses 80 mg üks kord ööpäevas klopidoogreeliga samal ajal või 12-tunnise vahega, vähendas aktiivse metaboliidi süsteemset saadavust 45% võrra (küllastusannuse korral) ja 40% võrra (säilitusraviannuse korral). Trombotsüütide agregatsiooni pärssimine langes sellega seoses 39% (küllastusannus) ja 21% (säilitusraviannus). Esomeprasoolil on eeldatavalt samasugune koostoime klopidoogreeliga.

Jälgimisuuringutes ja kliinilistes uuringutes on saadud vasturääkivaid andmeid selle farmakokineetilise (FK)/farmakodünaamilise (FD) kliinilise mõju kohta seoses suuremate kardiovaskulaarsete juhtudega. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli või esomeprasooli samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).

Pantoprasooli ja lansoprasooliga on täheldatud väiksemat langust aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses.

Samaaegse ravi korral pantoprasooliga annuses 80 mg ööpäevas oli aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vereplasmas 20% madalam (küllastusannus) ja 14% madalam (säilitusraviannus). Sellega seoses vähenes trombotsüütide agregatsiooni pärssimine vastavalt 15% ja 11%. Need tulemused näitavad, et klopidoogreeli võib manustada koos pantoprasooliga.

Puuduvad tõendid teiste maohapet vähendavate ravimite nt H₂ blokaatorite (välja arvatud tsimetidiin, mis on CYP2C19 inhibiitor) või antatsiidide koostoime kohta klopidoogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toimega.

Muud ravimid: Klopidoogreeli ja teiste ravimitega on tehtud mitmeid kliinilisi uuringuid võimalike farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste koostoimete avastamiseks. Ühtegi kliiniliselt olulist farmakodünaamilist koostoimet ei täheldatud klopidoogreeli samaaegsel manustamisel atenolooli, nifedipiini või mõlema - atenolooli ja nifedipiiniga. Samaaegne fenobarbitaali või östrogeenide manustamine ei mõjutanud märkimisväärselt klopidoogreeli farmakodünaamilist aktiivsust.

Klopidoogreeli samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini ega teofüllini farmakokineetikat. Antatsiidid ei mõjutanud klopidoogreeli imendumise ulatust.

CAPRIE uuringu tulemused näitavad, et CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvaid fenütoiini ja tolbutamiidi võib klopidoogreeliga ohutult koos manustada.

Peale ülalkirjeldatud koostoimeuuringute ei ole klopidoogreeli ja mõnede teiste, aterotrombootiliste haigustega patsientidele tavapäraselt manustatavate ravimite kohta koostoimete alaseid uuringuid veel teostatud. Siiski, kliinilistes uuringutes osalenud patsientidele manustati koos klopidoogreeliga väga paljusid erinevaid ravimeid, s.h diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, kolesterooli taset langetavad ained, pärgartereid laiendavad ravimid, antidiabeetilised ravimid (k.a insuliin), antiepileptilised ravimid ja GPIIb/IIIa antagonistid, mis ükski ei põhjustanud kliiniliselt olulisi ebasoovitavaid koostoimeid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuna klopidoogreeli kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad kliinilised andmed, ei soovitata klopidoogreeli ettevaatuse mõttes raseduse ajal kasutada.

Loomuuringutes ei ilmnunud klopidoogreeli kasutamisel tõendeid raseduse, embrüonaalse/loote arengu, poegimise ja postnataalse arengu kahjustuste kohta. (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas klopidoogreel eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et klopidoogreel eritub rinnapiima. Ettevaatusabinõuna ei tohi ravi ajal Clopidogrel Qualimed'ga rinnaga toitmist jätkata.

Fertiilsus

Klopidogreel ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Klopidogreelil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele või on see toime ebaoluline.

4.8 Kõrvaltoimed

Klopidogreeli ohutust on uuritud enam kui 42000 kliinilistes uuringutes osalenud patsiendil, kaasa arvatud enam kui 9000 patsienti, keda raviti 1 aasta või kauem. Kokkuvõtvalt oli CAPRIE uuringus klopidogreel annuses 75 mg/ööpäevas võrreldav ASH annusega 325 mg/ööpäevas sõltumata vanusest, soost ja rassist. Alljärgnevalt käsitletakse kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mida täheldati CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT nimelistes uuringutes. Lisaks kogemusele kliinilistest uuringutest, on täheldatud spontaansid kõrvaltoimeid.

Veritsus on kõige sagedasem kõrvaltoime kliinilistes uuringutes, samuti turustamisjärgselt, enamasti esimese kuu jooksul oli see kõige sagedamini täheldatud.

CAPRIE-uuringus oli veritsuse esinemissagedus nii klopidogreeli kui ka ASH-ga ravitud patsientidel 9,3%. Tõsiste juhtude esinemissagedus oli klopidogreeli ja ASH-ga samane.

CURE uuringus ei lisandunud suurte verejooksude arv 7 päeva jooksul pärast koronaaršunteerimist klopidogreel pluss ASH rühma patsientidel, kes lõpetasid ravi viis päeva enne kirurgiat. Patsientidel, kes jätkasid koronaarkirurgiani jäänud viie päeva jooksul ravi, esines verejookse klopidogreel pluss ASH grupis 9,6% ja platseebo pluss ASH grupis 6,3%.

CLARITY uuringus suurenes veritsuste üldine esinemissagedus klopidogreel plus ASH grupis, võrreldes platseebo plus ASH grupiga. Suurte verejooksude esinemissagedus oli mõlemas grupis samaväärne. Lähteparameetrite ning fibrinolüütilise või hepariinravi alusel määratletud patsientide alagruppides olid tulemused samalaadsed.

COMMIT uuringus oli mittetsebraalsete ja tsebraalsete suurte verejooksude üldine esinemissagedus madal ning samaväärne mõlemas grupis.

Kliinilistes uuringutes või spontaanselt registreeritud teised kõrvaltoimed on loetletud alljärgnevas tabelis. Nende esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Trombotsütopeenia, leukopeenia, eosinofiilia	Neutropeenia, sh raske neutropeenia	Trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP) (vt lõik 4.4), aplastiline aneemia, pantsütopeenia, agranulotsütoos, raske trombotsütopeenia, granulotsütopeenia, aneemia
Immuunsüsteemi häired				Seerumtõbi, anafülaktoidsed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
				reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired				Hallutsinatsioonid, segasus
Närvisüsteemi häired		Koljusisene verejooks (mõnel juhul lõppes surmaga), peavalu, paresteesia, pearinglus		Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused		Veritsused silmast (konjunktivaalne, silma, reetina)		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo	
Vaskulaarsed häired	Hematoom			Tõsine hemorraagia, operatsioonihaava veritsus, vaskuliit, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis			Respiratoorse trakti veritsus (hemoptüüs, kopsuveritsus), bronhospasm, interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired	Seedetrakti veritsus, diarröa, kõhuvalu, düspepsia	Maohaavand ja duodenaalhaavand, gastriit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, meteorism	Retroperitoneaalne veritsus	Letaalse lõppega seedetrakti ja retroperitoneaalne veritsus, pankreatiit, koliit (sealhulgas haavandiline või lümfotsütaarne koliit), stomatiit
Maksa ja sapiteede häired				Äge maksakahjustus, hepatiit, maksafunktsiooni ebatavalised näitajad
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Verevalum	Lööve, sügelemine, naha veritsemine (purpura)		Bulloosne dermatiit (toksiiline epidermise nekrolüüs, Stevens Johnsoni sündroom, multiformne erüteem), angioödeem, erütematoosne lööve, urtikaaria, ekseem, lame lihhen
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused				Lihaskoe veritsus (hemartroos), artriit, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria		Glomerulonefriit, kreatiniini tõus veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha veritsus			Palavik

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Uuringud		Veritsusaja pikenemine, neutrofiilide arvu langus, trombotsüütide arvu langus		

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine klopidooreli manustamisel võib viia veritsusaja pikenemisele ja järgnevatele veritsustüsistustele. Veritsemise tekkimisel tuleb kaaluda vastavat ravi. Klopidooreli farmakoloogilise toime antidooti ei tunta. Kui on tarvilik kohene pikenenud veritsusaja korrigeerimine, võib trombotsüütide infusioon avaldada klopidoorelile vastupidist toimet.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor, v.a hepariin; ATC-kood: B01AC-04.

Klopidoorel on eelravim, üks selle metaboliitidest on trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor. Klopidoorel peab metaboliseeruma CYP450 ensüümide vahendusel, et moodustuks aktiivne metaboliit, mis inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni. Klopidooreli aktiivne metaboliit pärssib valikuliselt adenosiindifosfaadi (ADP) seondumist trombotsüütide P2Y₁₂ retseptoriga ja järgnevat ADP vahendatud glükoproteiin GPIIb/IIIa kompleksi aktiveerumist, pärssides seeläbi trombotsüütide agregatsiooni. Seoses pöördumatu seondumisega on mõjutatud trombotsüüdid kahjustatud elutsükli lõpuni (ligikaudu 7...10 päeva) ja trombotsüütide normaalne funktsioon taastub vastavuses trombotsüütide taastekke kiirusega. Teiste ADP-st erinevate agonistide poolt esile kutsutav trombotsüütide agregatsioon on samuti pärssitud seoses blokeeritud trombotsüütide aktivatsiooni võimendumisega vabanenud ADP poolt.

Kõikidel patsientidel ei saavutata trombotsüütide adekvaatset pärssimist, sest aktiivne metaboliit moodustub CYP450 ensüümide vahendusel, millest osa on polümorfseid või pärstakse muude ravimite poolt.

Korduvad annused 75 mg päevas põhjustasid ADP vahendusel toimuva trombotsüütide agregatsiooni pärssimise esimesest päevast alates; toime suurenes progresseeruvalt ja jõudis tasakaalufaasi 3 ja 7 päeva vahel. Tasakaalufaasis oli keskmine pärssimise ulatus päevase annusega 75 mg vahemikus 40% ja 60%. Trombotsüütide agregatsiooni ja veritsusaja normaalsed väärtused taastusid üldiselt 5 päeva jooksul peale ravi katkestamist.

Klopidooreli ohutust ja efektiivsust on hinnatud 4 topelpimemeetodil teostatud uuringus, milles osales üle 80000 patsiendi: CAPRIE uuringus võrreldi klopidooreli ASH-ga, CURE, CLARITY ja COMMIT uuringutes võrreldi klopidooreli platseeboga, mõlemat ravimit manustatuna koos ASH ja muulaadse standardraviga.

Äsjane müokardi infarkt (MI), äsjane insult või väljakujunenud perifeersete arterite haigus

CAPRIE uuringusse kaasati 19185 patsienti aterotromboosiga, mis oli väljendunud hiljutise müokardiinfarktina (<35 päeva), hiljutise isheemilise insuldina (7 päeva kuni 6 kuud) või perifeersete arterite haigusega (PAD). Patsiendid randomiseeriti kahte rühma, kes hakkasid saama klopidooreli 75 mg/päevas või ASH-d 325 mg/päevas. Neid jälgiti 1...3 aastat. Müokardiinfarkti alarühmas raviti enamikku patsiente infarktile järgnenud paari päeva jooksul ASH-ga.

Klopidogreel vähendas oluliselt uute isheemiliste ilmingute esinemist (kombineeritud tulemusnäitaja: müokardiinfarkt, isheemiline insult ja surm vaskulaarsetel põhjustel) võrreldes ASH-ga.

Ravikavatsuse alusel tehtud analüüsis täheldati 939 juhtu klopidogreeli rühmas ja 1020 juhtu ASH rühmas (suhtelise riski vähenemine (RRR) 8,7%, [95% CI: 0,2...16,4]; $p=0,045$), mis tähendab, et iga 1000 patsiendi kohta, keda raviti kaks aastat, välditi veel 10-1 (CI: 0...20) patsiendil uue isheemilise tüsistuse teke. Kogusuremuse analüüsis, mis oli teisene tulemusnäitaja, ei täheldatud klopidogreeli ja ASH rühmade vahel olulist erinevust (vastavalt 5,8% ja 6,0%).

Haigusgruppide alusel (müokardiinfarkt, isheemiline insult ja PAD) teostatud alarühmaanalüüsis täheldati kõige suuremat efekti (statistiliselt olulist, $p=0,003$) patsientidel, kes kaasati uuringusse PAD alusel (eriti neil, kellel anamneesis oli ka müokardi infarkt) (RRR=23,7%; CI: 8,9...36,2), väiksemat efekti (ei erinenud oluliselt ASH rühmast) täheldati insuldi patsientidel (RRR=7,3%; CI: - 5,7...18,7 [$p=0,258$]). Patsientidel, kes kaasati uuringusse ainult hiljutise müokardiinfarkti põhjal, andis klopidogreel halvemaid tulemusi kui ASH, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline (RRR=-4,0%, CI: -22,5...11,7 [$p=0,639$]). Lisaks viitas alarühmade analüüs vanuse järgi sellele, et klopidogreeli efekt oli üle 75 aastastel patsientidel nõrgem kui patsientidel vanusega ≤ 75 aastat.

Kuna CAPRIE uuringul ei piisanud võimsust hindamaks efektiivsust alarühmades, ei ole selge, kas suhtelise riski erinevused patsiendirühmade vahel on tõelised või tekkinud juhuse tõttu.

Lapsed

Suureneva annusega uuringus 86 vastsündinu või imikuga vanuses kuni 24 kuud, kellel esines tromboosi tekkerisk (PICOLO), hinnati klopidogreeli annuses 0,01; 0,1 ja 0,2 mg/kg vastsündinutel ja imikutel ning ainult vastsündinutel annuses 0,15 mg/kg. 0,2 mg/kg annuse puhul saadi keskmiseks inhibeerimise protsendiks 49,3% (5 μ MADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsioon), mis oli võrreldav Plavix 75 mg/kg täiskasvanutel.

Randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühmaga uuringus (CLARINET) osales 906 kaasasündinud tsüanootilise südamerikkega last (vastsündinud ja imikud), kellel on palliatiivselt teostatud süsteemse vereringe ja kopsuarteri vaheline šunt, ning kes said juhavaliku alusel klopidogreeli 0,2 mg/kg ($n=467$) või platseebot ($n=439$) koos kaasuva raviga kuni kirurgilise ravi teise staadiumini. Keskmine aeg palliatiivse šunteerimise ja uuringuravimi esmase manustamise vahel oli 20 päeva. Ligikaudu 88% patsientidest said samaaegselt ASH (vahemikus 1...23 mg/kg/päevas). 120 päeva enne tromboosinähtude teket ei olnud (89 (19,1%) klopidogreeli rühmas ja 90 (20,5%) platseebo rühmas) (vt lõik 4.2) märkimisväärtset erinevust surma, tromboosist tingitud šunteerimise või südamega seotud juhtumi esmases liittulemusnäitajas. Klopidogreeli ja platseebo rühmas oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks veritsemine; märkimisväärtset erinevust veritsemise sageduses ei olnud. Selle uuringu ohutuse pikaajalisel jälgimisel täheldati, et 26 patsiendil, kes said klopidogreeli esimesest eluaastast kuni 18 kuuni, oli šunt alles. Sellel pikaajalisel jälgimisperioodil ei täheldatud ohutusega seotud uusi nähte.

CLARNET ja PICOLO uuringus kasutati klopidogreeli lahust. Suhtelise biosaadavuse uuringus oli klopidogreeli lahuse imendumise määr täiskasvanutel sarnane ja peamise tsirkuleeriva (inaktiivne) metaboliidi imendumine veidi kiirem võrreldes registreeritud tabletiga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Klopidogreel imendub kiiresti pärast ühekordset ja korduvat manustamist suu kaudu annuses 75 mg/päevas. Muutumatult klopidogreeli keskmine kõrgeim kontsentratsioon vereplasmas (ligikaudu 2,2...2,5 ng/ml pärast 75 mg suukaudse annuse ühekordset manustamist) ilmnes ligikaudu 45 minutit pärast manustamist. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Klopidogreel imendub kiiresti pärast korduvate – 75 mg/päevas - annuste manustamist. Klopidogreeli kontsentratsioon plasmas pärast 2 tundi on väga madal ja määramise piirist (0,00025 mg/l) allpool. Imendumine on vähemalt 50%, lähtudes klopidogreeli metaboliitide eritumisest uriiniga.

Jaotumine

Klopidogreel ja peamine ringluses olev (mitteaktiivne) metaboliit seonduvad *in vitro* pöörduvalt inimese plasma proteiinidega (vastavalt 98% ja 94% ulatuses). Seundumine *in vitro* on küllastamatu laias kontsentratsioonivahemikus.

Metabolism

Klopidogreel metaboliseerub ulatuslikult maksas. *In vitro* ja *in vivo* metaboliseeritakse klopidogreel põhiliselt kahes metaboolses rajas: üht vahendavad esteraasid ja see viib hüdrolüüsini inaktiivseks karboksüülhappe derivaadiks (85% tsirkuleerivast metaboliidist), teine toimub mitmete P450 tsütokroomide vahendusel. Esmalt metaboliseeritakse klopidogreel vahemetaboliidiks – 2-okso-klopidogreeliks. Vahemetaboliit 2-okso-klopidogreeli edasise metabolismi tulemusena tekib aktiivne metaboliit – klopidogreeli tiolderivaat. Seda metaboolset rada vahendavad *in vitro* CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ja CYP2B6. Aktiivne tiolmetaboliit, mis on isoleeritud *in vitro*, seondub kiiresti ja pöördumatult trombotsüütide retseptoritega, pärssides sellega trombotsüütide agregatsiooni.

Aktiivse metaboliidi C_{max} on pärast 300 mg küllastusannuse ühekordset manustamist 2 korda kõrgem kui pärast 75 mg säilitusannuse korduvat manustamist 4 päeva vältel. C_{max} saavutatakse ligikaudu 30...60 minutit pärast manustamist.

Eliminatsioon

Suukaudse klopidogreeli 14C-ga märgistatud annuse manustamise järgselt inimesele eritus 120 tunni jooksul umbes 50% uriiniga ja umbes 46% väljaheitega. Pärast 75 mg annuse ühekordset manustamist suu kaudu on klopidogreeli poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi. Peamise ringluses oleva (inaktiivse) metaboliidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pärast ühekordset annust ja korduvaid annuseid 8 tundi.

Farmakogeneetika

CYP2C19 osaleb nii aktiivse metaboliidi kui 2-okso-klopidogreeli vahemetaboliidi tekkes. Klopidogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika ja toime trombotsüütidele, mõõdetuna *ex vivo* trombotsüütide agregatsiooni proovides, erinevad vastavalt CYP2C19 genotüüpidele.

CYP2C19*1 alleel vastab täielikult toimivale metabolismile, kuid CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelid on mittefunktsionaalsed. Enamikul valgenahalistest (85%) ja asiaatidest (99%) on puudulik metabolism seotud CYP2C19*2 ja CYP2C19*3 alleelidega. Vähenenud metabolismiga seotud muud alleelid on CYP2C19*4, *5, *6, *7 ja *8. Puuduliku metabolismiga patsiendil on kaks eelnevalt määratletud mittefunktsioneerivat alleeli. CYP2C19 puuduliku metaboliseerimisvõimega genotüüpide publitseeritud esinemissagedused on 2% valgenahalistel, 4% mustanahalistel ja 14% asiaatidel. On olemas diagnostilised proovid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks.

Ravimi ristvahetusega uuringus hinnati 40 tervel uuritava (10 igast neljast CYP2C19 metabolismigrupist – ülikiire, ulatuslik, vahepealne ja puudulik) farmakokineetikat ja trombotsüütide ravivastust pärast klopidogreeli manustamist annuses 300 mg ja seejärel 75 mg üks kord ööpäevas ning 600 mg ja seejärel 150 mg ööpäevas, kumbki kokku 5 päeva kuni püsitasakaalu saavutamiseni. Ülikiire, ulatusliku ja vahepealse metabolismi korral ei olnud aktiivse metaboliidi süsteemses saadavuses ja keskmises trombotsüütide agregatsiooni pärssimises (IPA) olulisi erinevusi. Puuduliku metabolismiga isikutel langes aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus 63%...71%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega. Pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg langes trombotsüütide ravivastus puuduliku metabolismiga isikutel keskmise IPA (5 μ m ADP) alusel 24% (24 tundi) ja 37% (5. Päev), võrreldes IPA-ga ulatusliku metabolismiga isikutel 39% (24 tundi) ja 58% (5. Päev) ning vahepealse metabolismiga isikutel 37% (24 tundi) ja 60% (5. Päev). Pärast manustamist annuses 600 mg/150 mg oli puuduliku metabolismiga isikutel aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus suurem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Lisaks oli IPA 32% (24 tundi) ja 61% (5. Päev), mis oli kõrgem kui pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg puuduliku metabolismiga isikutele ja samaväärne teiste CYP2C19 metabolismitüüpidega pärast manustamist annuses 300 mg/75 mg. Asjakohane annustamisskeem selle patsiendipopulatsiooni jaoks ei ole kliinilise tulemusnäitajaga uuringutes kindlaks tehtud.

Kooskõlas ülaltoodud tulemustega näitas 6 uuringu metaanalüüs 335 klopidoogreeliga ravitud patsiendi kohta, et püsitasakaalu korral oli aktiivse metaboliidi süsteemne saadavus vahepealse metabolismiga isikutel 28% ja puuduliku metabolismiga isikutel 72% madalam ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (5 µm ADP) langenud IPA väärtuste erinedes vastavalt 5,9% ja 21,4%, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CYP2C19 genotüübi mõju kliinilistele tulemusnäitajatele ei ole hinnatud prospektiivsetes randomiseeritud kontrollitud uuringutes. Teostatud on siiski mitmeid retrospektiivseid analüüse, et hinnata selle mõju klopidoogreeliga ravitavatele patsientidele, kelle kohta on olemas genotüpiseerimisandmed (CURE: n=2721; CHARISMA: n=2428; CLARITY-TIMI 28: n=227; TRITON-TIMI 38: n=1477), ning avaldatud mitmeid kohordiuuringuid.

TRITON-TIMI 38 uuringus ja 3 kohordiuuringus (Collet, Sibbing, Giusti) oli kombineeritud patsiendigrupis, mis koosnes vahepealse või puuduliku metabolismiga isikutest, kõrgem südame-veresoonkonna haigusjuhtude (surm, müokardi infarkt, insult) ja stenditromboosi esinemissagedus kui ulatusliku metabolismiga isikutel.

CHARISMA uuringus ja ühes kohordiuuringus (Simon) täheldati haigusjuhtude esinemissageduse tõusu ainult puuduliku metabolismiga isikutel, võrreldes ulatusliku metabolismiga isikutega.

CURE, CLARITY uuringutes ja ühes kohordiuuringus (Trenk) ei täheldatud haigusjuhtude esinemissageduse tõusu metabolismitüübi alusel.

Ükski nimetatud analüüsist ei olnud piisavalt suur, et tuvastada olulist erinevust tulemusnäitajates puuduliku metabolismi korral.

Eripopulatsioonid

Nendes eripopulatsioonides ei ole klopidoogreeli aktiivse metaboliidi farmakokineetika teada.

Neerukahjustus

Klopidoogreeli korduval manustamisel annuses 75 mg päevas tõsise neeruhaigusega isikutele (kreatiniini kliirens 5...15 ml/min) oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine nõrgem (25%) kui tervetel uuritavatel täheldatu, kuid veritsusaja pikenemine sarnane sellega, mida täheldati tervetel uuritavatel, kes said 75 mg klopidoogreeli päevas. Lisaks oli kliiniline talutavus hea kõigil patsientidel.

Maksakahjustus

Klopidoogreeli korduval manustamisel 10 päeva vältel annuses 75 mg päevas raske maksakahjustusega patsientidele oli ADP poolt esile kutsutud trombotsüütide agregatsiooni pärssimine sarnane tervetel uuritavatel täheldatuga. Veritsusaja keskmine pikenemine oli samuti sarnane mõlemas rühmas.

Rass

CYP2C19 alleelide esinemissagedusest tulenev CYP2C19 keskmine ja puudulik metabolismisatsioonivõime erineb sõltuvalt rassist ja etnilisest päritolust (vt Farmakogeneetika). Kirjandusest on olemas piiratud andmed Aasia populatsiooni kohta, hindamaks CYP genotüübi kliinilist mõju kliinilistele tulemusnäitajatele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja paavianidel tehtud mitte-kliinilistes uuringutes täheldati kõige sagedamini maksamuutusi. Muutused ilmnesisid selliste annuste kasutamisel, mis on vähemalt 25 korda suuremad kui inimestel kasutatav kliiniline annus (75 mg päevas) ja tulenesid metabolismis osalevate maksaensüümide mõjutamisest. Inimestel ei ole klopidoogreeli raviannuse kasutamisel täheldatud mõju metabolismis osalevatele maksaensüümide aktiivsusele.

Väga suurte annuste kasutamisel täheldati rottil ja paavianil seedetrakti häireid (gastritiit, maoerosioonid ja/või oksendamine). Kantserogeenne toime ei ilmnunud klopidoogreeli manustamisel hiirtele 78 nädala

ja rottidele 104 nädala jooksul annustes kuni 77 mg/kg päevas (mis on vähemalt 25 korda suurem kui inimeste kliiniline annus 75 mg päevas).

Klopidogreeli on uuritud paljudes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, genotoksilist toimet ei ole täheldatud. Klopidogreelil puudus efekt isaste ja emaste rottide fertiilsusele, samuti ei avaldanud ta ei rottidel ega küülikutel teratogeenset toimet. Imetavatele rottidele manustamisel põhjustas klopidogreel järglase arengu kerge pidurdumise. Spetsiifilised farmakokineetilised uuringud radioaktiivselt märgistatud klopidogreeliga on näidanud, et esialgne ühend või tema metaboliidid erituvad piima. Seetõttu ei saa välistada otsest (kerge toksilisus) või kaudset (maitse halvenemine) toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Tselluloos, mikrokristalne
Koloidne veevaba räni
Krospovidoon (tüüp A)
Makrogool 6000
Hüdrogeenitud riitsinusõli

Tableti kate:

Hüdroksüpropüültselluloos (E463) Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Talk
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC-Al-blistrites on 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

OPA/Al/PVC-Al-kalenderblistrites on 7, 14, 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Perforeeritud OPA/Al/PVC-Al-ühikannusblistrites on 30x1 ja 50x1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/09/559/001-016

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

LISA II

**A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAB
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

A. TOOTMISLOA HOIDJAD, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD

Retseptiravim.

• TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST

Ei ole kohaldatav.

• MUUD TINGIMUSED

Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa taotluse moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

Riskijuhtimise plaan

Riskijuhtimise plaani ei ole esitatud. Avaldus põhineb referentspreparaadil, millel ei ole identifitseeritud ohutusriske, mis nõuaks lisaabinõusid riski minimeerimiseks.

PSUR'id

Clopidogrel Qualimed õhukese polümeerikattega tablettide PSUR'i esitamise ajakava peab järgima vastavat referentspreparaadi PSUR'i esitamise ajakava.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARTONG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Qualimed 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrelum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidooreli (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

7 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris

14 õhukese polümeerikattega tabletti

14 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris

28 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30x1 õhukese polümeerikattega tabletti

50 õhukese polümeerikattega tabletti

50x1 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris

84 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris

90 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

7 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/001
14 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/002
28 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/003
30 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/004
50 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/005
56 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/006
84 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/007
90 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/008
100 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/009
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/010
50x1 õhukese polümeerikattega tabletti: EU/1/09/559/011
7 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris: EU/1/09/559/012
14 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris: EU/1/09/559/013
28 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris: EU/1/09/559/014
56 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris: EU/1/09/559/015
84 õhukese polümeerikattega tabletti kalenderblistris: EU/1/09/559/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 või 100)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Qualimed 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrelum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Qualimed

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KALENDER BLISTER (7, 14, 28, 56, 84)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clopidogrel Qualimed 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Clopidogrel

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Qualimed

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Kalendripäevad

E
T
K
N
R
L
P

1. nädal

2. nädal (14, 28, 56 ja 84 tabletiga karpidel)

3. nädal (28, 56 ja 84 tabletiga karpidel)

4. nädal (28, 56 ja 84 tabletiga karpidel)

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Clopidogrel Qualimed 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Clopidogrelum

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Clopidogrel Qualimed ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Clopidogrel Qualimed võtmist
3. Kuidas Clopidogrel Qualimed't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Clopidogrel Qualimed't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON CLOPIDOGREL QUALIMED JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Clopidogrel Qualimed kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma.

Trombotsüüdid on väga väikesed vere vormelemendid, mis vere hüübimise käigus kokku kleepuvad. Vältides sellist kokkukleepumist, vähendavad antiagregandid verehüüvete moodustumise võimalust (seda protsessi nimetatakse tromboosiks).

Clopidogrel Qualimed't võetakse verehüüvete (trombide) vältimiseks, mis tekivad kõvastunud veresoontes (arterites). Seda protsessi nimetatakse aterotromboosiks, mis võib viia aterotrombootiliste kahjustusteni (nagu insult, südameatakk või surm).

Teile on määratud Clopidogrel Qualimed aitamaks ära hoida verehüübeid ja vähendamaks selliste raskete kahjustuste tekkeriski, sest:

- teil on arterite seinte jäigastumine (tuntud kui ateroskleroos) ja
- teil on eelnevalt olnud südameatakk, insult või perifeersete arterite haigus.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE CLOPIDOGREL QUALIMED VÕTMIST

Ärge kasutage Clopidogrel Qualimed't:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) klopidogreeli või Clopidogrel Qualimed mõne koostisosa suhtes;
- kui teil esineb tervisehäire, millega võib kaasneda verejooks näiteks maohaavandist või ajusiseselt;
- kui te põete rasket maksahaigust.

Kui te arvate, et mõni nendest kehtib teie kohta või kui teil tekib mingeid kahtlusi, konsulteerige enne Clopidogrel Qualimed võtmist arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Qualimed

Kui teil esineb mõni allpool nimetatud seisund, peate sellest enne Clopidogrel Qualimed kasutamist arstile rääkima:

- kui teil esineb verejooksu oht nagu
 - tervisehäire, millega kaasneb sisemise verejooksu oht (nagu näiteks maohaavand)

- verehaigus, millega kaasneb kalduvus sisemistele verejooksudele (veritsus ükskõik millistes teie keha kudedes, organites või liigestes)
- hiljuti olnud raske vigastus
- hiljuti tehtud operatsioon (ka hambaoperatsioon)
- plaaniline kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioonile) lähema seitsme päeva jooksul
- kui teil on olnud aju arteri tromb (isheemiline insult) viimase seitsme päeva jooksul
- kui te põete neeru- või maksahaigust.

Clopidogrel Qualimed võtmise ajal:

- rääkige oma arstile kui teile on planeeritud kirurgiline operatsioon (sh hambaoperatsioon).
- rääkige kohe oma arstile kui teil tekib seisund (tuntud kui trombootiline trombotsütopeeniline purpura või TTP), millega kaasneb palavik ja nahaalune verevalum, millel võivad olla punased täpid, koos seletamatu äärmise väsimusega või ilma, segasus silmade või naha kollasus (kollatõbi) (vt lõik 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED”).
- kui te lõikate endale sisse või vigastate ennast, võib see veritseda tavalisest veidi kauem. See on seotud teie ravimi toimega, kuna see takistab verehüüvete moodustumist. Väikeste sisselõigete või vigastuste korral, nt sisselõige habeme ajamisel, ei ole tavaliselt muretsemiseks põhjust. Vaatamata sellele, kui te muretsete oma veritsemise pärast, rääkige kohe oma arstiga (vt lõik 4 „VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED”).
- teie arst võib teostada teile vereanalüüse.

Clopidogrel Qualimed ei ole ette nähtud lastele või noorukitele.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Mõned teised ravimid võivad mõjutada Clopidogrel Qualimed toimet ja vastupidi.

Eriti peate te rääkima oma arstile kui kasutate

- suukaudseid antikoagulantere; ravimeid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks,
- mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida tavaliselt kasutatakse lihaste ja/või liigeste valulike ja/või põletikuliste haiguste korral,
- hepariini või teisi süstitavaid ravimeid, mis vähendavad vere hüübimist,
- omeprasooli, esomeprasooli või tsimetidiini – ravimeid, millega ravitakse maoärritust,
- flukonasooli, vorikonasooli, tsiprofloksatsiini või klooramfenikooli, ravimeid, mida kasutatakse bakteriaalse ja seeninfektsioonide raviks,
- fluoksetiini, fluvoksamiini või moklobemiidi, ravimeid, mida kasutatakse depressiooni raviks,
- karbamasepiini või okskarbasepiini, ravimeid, mida kasutatakse epilepsia teatud vormide raviks,
- tiklopidiini, teist trombotsüütide agregatsiooni vastast ravimit.

Atsetüülsalitsüülhappe (aine, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikuvastased ravimid) juhupärane kasutamine (vähem kui 1000 mg mistahes 24-tunnise perioodi jooksul) ei tohiks üldiselt probleeme tekitada, kuid pikemaajaliseks kasutamiseks teistel asjaoludel peab arstiga nõu pidama.

Clopidogrel Qualimed võtmine koos toidu ja joogiga

Clopidogrel Qualimed't võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei ole soovitatav võtta kasutada raseduse j a rinnaga toitmise ajal.

Kui te olete rase või kahtlustate rasedust, tuleks sellest enne Clopidogrel Qualimed võtmise alustamist arstile või apteekrile teatada. Kui jääte rasedaks Clopidogrel Qualimed kasutamise ajal, konsulteerige viivitamatult arstiga, kuna klopidogreeli võtmine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Te ei tohi imetada, kui te võtate seda ravimit.

Rääkige oma arstile enne ravimi võtmist, kui te imetate või plaanite imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Clopidogrel Qualimed ei tohiks avaldada mõju teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

Oluline teave mõningate Clopidogrel Qualimed koostisainete suhtes

Clopidogrel Qualimed sisaldab hüdrogeenitud riitsinusõli, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. KUIDAS CLOPIDOGREL QUALIMED'it VÕTTA

Võtke Clopidogrel Qualimed't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on üks 75 mg Clopidogrel Qualimed tablett päevas suukaudselt koos toiduga või ilma ja iga päev samal kellaajal.

Clopidogrel Qualimed't tuleb kasutada nii kaua, kui arst teile seda välja kirjutab.

Kui te võtate Clopidogrel Qualimed'it rohkem kui ette nähtud

Teatage sellest kohe arstile või minge lähima haigla intensiivravi osakonda seoses kõrgenenud verejooksu tekkimise riskiga.

Kui te unustate Clopidogrel Qualimed'it võtta

Kui Te unustate Clopidogrel Qualimed annuse võtmata, kuid see meenub teile lähema 12 tunni jooksul, võtke tablett kohe sisse ning järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

Kui unustate tableti võtmata rohkem kui 12 tunni jooksul, võtke lihtsalt järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

7, 14, 28, 56 ja 84 tabletiga karpide (kalenderblistrite) puhul saab viimast Clopidogrel Qualimed'i tableti võtmise päeva kontrollida blisterile trükitud kalendri järgi.

Kui te lõpetate Clopidogrel Qualimed'i võtmise

Ärge lõpetage ravi kui arst ei ole seda öelnud. Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Clopidogrel Qualimed põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Alljärgnevalt loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgneva kokkuleppe alusel:

- väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 kasutajal 10-st),
- sage (võib tekkida 1 kuni 10 kasutajal 100-st),
- aeg-ajalt (võib tekkida 1 kuni 10 kasutajal 1000-st),
- harv (võib tekkida 1 kuni 10 kasutajal 10000-st),
- väga harv (võib tekkida vähem kui 1 kasutajal 10000-st),
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

- palavik, infektsioonhaiguse nähud või väljendunud väsimus. Need võivad olla põhjustatud teatud verelibledede arvu vähenemisest.

- maksahäirete nähud nagu naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi) ilma või koos nahaaluse veritsusega, mis ilmneb punaste täppidena nahal, ja/või segasus (vt lõik 2, „Eriline ettevaatus on vajalik Clopidogrel Qualimed’ga).
- suulimaskesta turse või nahahäired nagu lööve ja sügelus, villid nahal. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoime on verejooks.

Sellised verejooksud nagu mao- või sooleverejooks, nahaalune verevalum, hematoom (ebatavaline verejooks või nahaalune verevalum), ninaverejooks, veri uriinis. Harva on täheldatud verejookse silmade, koljusisestest, kopsude või liigeste veresoontest.

Kui märkate Clopidogrel Qualimed võtmise ajal veritsusaja pikenemist

Kui te endale sisse lõikate või end vigastate, võib veritsuse peatumine võtta pisut rohkem aega kui tavaliselt. See on seotud teie ravimi veretrombide teket ennetava toimega. Väiksemate haavade ja vigastuste korral, näiteks sisselõikamisel habemeajamisel, ei ole tavaliselt põhjust muretsemiseks. Kui teil siiski on küsimusi veritsemise kohta, võtke otsekohe ühendust oma arstiga (vt lõik 2, „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Clopidogrel Qualimed”).

Teised täheldatud kõrvaltoimed

Sagedasti esinevad kõrvaltoimed: kõhulahtisus, kõhuvalu, seedehäired või kõrvetised.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: peavalu, maohaavand, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, liigse gaasi teke maos või sooltes, lööve, sügelus, uimasus, surisemistunne ja tinnitus.

Harva esinevad kõrvaltoimed: peapööritus.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed: kollatõbi, tõsine kõhuvalu koos seljavaluga või ilma, palavik, hingamisraskused, vahel kaasneva kõhaga, generaliseerunud allergilised reaktsioonid, suulimaskesta turse, villid nahal, allergia nahal, suulimaskesta põletik (stomatiit), vererõhu langus, segasus, hallutsinatsioonid, liigesvalu, lihasvalu, maitsetundlikkuse muutused.

Lisaks võib teie arst märgata muutusi teie vere- või uriinianalüüsi tulemustes.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS CLOPIDOGREL QUALIMED’T SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Clopidogrel Qualimed’ t pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Clopidogrel Qualimed sisaldab

Toimeaine on klopidoogreel. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg klopidoogreeli (vesinikkloriidina).

Abiained on :

- tableti sisu: veevaba laktoos, mikrokristalne tselluloos, kolloidne veevaba räni, krospovidoon (tüüp A), makrogool 6000, hüdrogeenitud riitsinusõli
- tableti kate: hüdroksüpropüültselluloos (E463), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), talk ja propüleenglükool.

Kuidas Clopidogrel Qualimed välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused ja kergelt kumerad.

Saadaval on karbid 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletiga blisterpakendis.

Saadaval on karbid 7, 14, 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletiga kalenderblistris.

Saadaval on karbid 30x1 või 50x1 õhukese polümeerikattega tabletiga porforeeritud ühikannusblistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Norge

Mylan AB

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

Eesti

Mylan SAS

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 24 18

Greece

Generics Pharma Hellas EIE

Τηλ: +30 210 9936410

Polska

Mylan Sp.z.o.o

Tel: +48 22 5466400

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

tel: + 34 93 3786400

Portugal

Mylan, Lda.

Phone: + 00351 21 412 7200

France

România

Mylan SAS

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Infoleht on viimati koostõlastatud KK/AAAA

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.