

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Qualimed 75 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoirelio (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 13 mg hidrinto ricinų aliejaus.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengtos tabletės

Rausvos apvalios šiek tiek abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aterotrombozės reiškinių profilaktika

Klopidoirelis vartojamas:

- Suaugusiems pacientams, sergantiems miokardo infarktu (nuo kelių iki 35 parų), išeminiu insultu (nuo 7 parų iki mažiau nei 6 mėnesių) ar nustatyta periferinių arterijų liga.

Daugiau duomenų pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

- Suaugusiems ir senyviems žmonėms
Klopidoirelio reikia vartoti po 75 mg kartą per parą.

Praleidus dozę:

- Jei praėjo mažiau nei 12 valandų nuo nustatyto vaisto vartojimo laiko, pacientai turi išgerti dozę nedelsiant, o sekantį dozę gerti įprastu nustatytu laiku.
- Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientai turi išgerti sekantį dozę įprastu nustatytu laiku ir nevartoti dvigubos dozės.

- Vaikams
Klopidoirelio vaikams negalima vartoti dėl su veiksmingumu susijusių priežasčių (žr. 5.1 skyrių).

- Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientų su sutrikusia inkstų veikla gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

- Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų liga, kuri gali sąlygoti kraujavimo diatezę, gydymo patirties yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriai nors pagalbinei medžiagai.
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas.
- Patologinis kraujavimas, pavyzdžiui, kraujuojanti opa arba kraujo išsiliejimas į smegenis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas ir hematologiniai sutrikimai

Jei gydant atsiranda klinikinių kraujavimo simptomų, reikia nedelsiant nustatyti kraujo ląstelių kiekį ir/arba atlikti kitus reikiamus tyrimus, nes vaistinis preparatas kelia kraujavimo pavojų ir sukelia nepageidaujamai v hematologines reakcijas nepageidaujamai veikia kraują (žr. 4.8 skyrių). Klopidoogrelį, kaip ir kitas antitrombocitines medžiagas, turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems gali būti padidėjęs kraujavimo pavojus po traumos, operacijos arba dėl kitokios patologinės būklės, taip pat ligoniai, gydomi ASR, heparinu, glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais ar nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (įskaitant Cox-2 inhibitorius). Ligonį reikia atidžiai stebėti, kad būtų laiku nustatyti kraujavimo požymiai, įskaitant slaptąjį kraujavimą, ypač pirmosiomis gydymo savaitėmis ir/arba po invazinių širdies tyrimų ar operacijų. Kartu vartoti klopidoogrelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.5 skyrių).

Jei ligonį numatoma operuoti ir trombocitų agregacijos slopinti laikinai nepageidaujama, gydymą klopidoogreliu reikia nutraukti likus 7 dienoms iki operacijos. Prieš numatomą operaciją ir prieš pradėdamas vartoti bet kokius naujus vaistinius preparatus ligonis turi pasakyti gydytojui ir stomatologui, kad vartoja klopidoogrelį. Klopidoogrelis ilgina kraujavimo laiką, todėl jį turi atsargiai vartoti ligoniai, kuriems yra didesnis kraujavimo pavojus (ypač kraujavimo iš virškinimo trakto ir į akis).

Ligonį reikia įspėti, kad vartojant klopidoogrelį (vieną arba kartu su ASR) gali ilgiau kraujuoti ir kad jis praneštų gydytojui apie bet kokią neįprastą (pagal vietą arba trukmę) kraujavimą.

Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP)

Pavartoję klopidoogrelį, net ir trumpai, labai retai ligoniai susergera trombine trombocitopenine purpura (TTP). Ji pasireiškia trombocitopenija ir mikroangiopatine hemolizine mažakraujyste, susijusia su neurologiniais simptomais, inkstų veiklos sutrikimu arba karščiavimu. TTP kuri gali baigtis mirtimi, būtina gydyti nedelsiant; vienas iš gydymobūdų – plazmaferezė.

Neseniai buvęs ūmus išeminis insultas

Atsižvelgiant į tai, kad trūksta duomenų, klopidoogrelį negalima rekomenduoti ūminiam išeminiam insultui gydyti (per pirmąsias septynias dienas).

Cytochromas P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Pacientams, kurių CYP2C19 metabolizmas yra menkas, vartojant klopidoogrelį rekomenduojamomis dozėmis, aktyvaus klopidoogrelį metabolito susidaro mažiau ir jo poveikis trombocitų funkcijai būna silpnesnis. Tyrimų pagalba galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidoogrelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidoogrelį metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ir vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (CYP2C19 inhibitorių sąrašą žr. 4.5 skyriuje, taip pat žr. 5.2 skyrių).

Inkstų sutrikimas

Ligonį, kurių inkstų veikla sutrikusi, gydymo klopidoogreliu patirties yra nedaug, todėl juos klopidoogreliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Nedidelė patirtis ir gydant ligonius, kurių kepenų veikla vidutiniškai sutrikusi. Tokiems ligoniams gali būti dažniau hemoraginė diatezė, todėl klopidoireliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Geriamieji antikoagulantai. Kartu vartoti klopidoirelį ir geriamųjų antikoagulantų nerekomenduojama, nes gali sustiprėti kraujavimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, ilgai gydomiems varfarinu, klopidoirelio vartojimas 75 mg per parą nepakeitė S-varfarino farmakokinetikos arba Tarptautinio Normalizuoto Santykio (angl. INR). Tačiau klopidoirelio vartojimas kartu su varfarinu padidina kraujavimo riziką dėl savarankiškų poveikių hemostazei.

Glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriai. Ligoniams, gydomiems glikoproteino IIb/IIIa inhibitoriais, klopidoirelį reikia vartoti atsargiai, nes gali padidėti kraujavimo pavojus po traumos, operacijos ar nuo kitų patologinių būklių (žr. 4.4 skyrių).

Acetilsalicilo rūgštis (ASR). ASR nekeičia klopidoirelio slopinamos trombocitų agregacijos, kurią sukelia ADP, tačiau klopidoirelis stiprina ASR poveikį kolageno sukeltai trombocitų agregacijai. Vis dėlto kartu su klopidoireliu vieną parą dukart pavartojus po 500 mg ASR, klopidoirelio sukeltas kraujavimo laiko pailgėjimas reikšmingai nepadidėja. Galima farmakodinaminė klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties sąveika, dėl jos gali padidėti kraujavimo pavojus. Taigi šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Nepaisant to, klopidoirelis ir ASR kartu buvo vartoti iki vienerių metų (žr. 5.1 skyrių).

Heparinas. Atliekant sveikų žmonių klinikinį tyrimą, dėl vartojamo klopidoirelio nereikėjo mažinti heparino dozės, klopidoirelis nekeitė heparino poveikio kraujo krešumui. Kartu vartojamas heparinas nekeitė klopidoirelio slopinamojo poveikio trombocitų agregacijai. Vis dėlto galima klopidoirelio ir heparino farmakodinaminė sąveika, didinanti kraujavimo pavojų, todėl šie vaistiniai preparatai kartu vartotini atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Tromboliziniai vaistiniai preparatai. Kartu vartojamų klopidoirelio, specifiskai fibriną veikiančių bei kitokių trombolizinių medžiagų ir heparino grupės preparatų saugumas vertintas tyrimo, kuriame dalyvavo ūmaus miokardo infarkto ištikti pacientai, metu. Kliniskai reikšmingo kraujavimo atsiradimo dažnumas buvo panašus į nustatytą kartu vartojant trombolizinių vaistinių preparatų ar heparino ir ASR (žr. 4.8 skyrių).

NVNU. Kliniskai tiriamiems sveikiems savanoriams, kartu vartojusiems klopidoirelį ir naprokseną, didėjo slaptasis kraujavimas iš virškinimo trakto. Tačiau sąveikos su kitais NVNU tyrimų neatlikta, todėl kol kas neaišku, ar kraujavimo iš virškinimo trakto pavojų didina visi NVNU. Dėl to NVNU (įskaitant Cox-2 inhibitorius) ir klopidoirelį kartu vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais.

Kadangi CYP2C19 iš dalies verčia klopidoirelį jo veikliu metabolitu, tikėtina, kad šio fermento aktyvumą slopinančių vaistinių preparatų vartojimas gali sumažinti veiklaus klopidoirelio metabolito koncentraciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Atsargumo dėlei neturėtų būti skatinama kartu vartoti stiprių ar vidutinio stiprumo CYP2C19 inhibitorių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaistiniai preparatai slopinantys CYP2C19 yra omeprazolas ir esomeprazolas, fluvoksaminas, fluoksetinas, moklobemidas, vorikonazolas, flukonazolas, tiklopidinas, ciprofloksacinas, cimetidinas, karbamazepinas, okskarmazepinas ir chloramfenikolis.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI).

Vartojant omeprazolą 80 mg kartą per parą kartu su klopidoireliu tuo pačiu metu arba su 12 valandų pertrauka tarp šių dviejų vaistų vartojimo, sumažėja aktyvaus klopidoirelio metabolito ekspozicija

45 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 40 % (vartojant palaikomąją dozę). Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu 39 % (vartojant įsotinimo dozę) ir 21 % (vartojant palaikomąją dozę). Tikėtina, kad ezomeprazolas su klopidoireliu sąveikauja panašiai.

Stebėjimo ir klinikinių tyrimų metu gauti prieštaringi duomenys dėl šios farmakokinetinės (FK) ir farmakodinaminės (FD) sąveikos klinikinės reikšmės pagrindinių širdies ir kraujagyslių reiškinių atsiradimui. Atsargumo dėlei, neturėtų būti skatinamareikia vengti kartu vartoti omeprazolą ar ezomeprazolą (žr. 4.4 skyrių).

Mažiau išreikštas metabolito poveikio sumažėjimas buvo stebėtas vartojant pantoprazolą ar lansoprazolą.

Aktyvaus metabolito koncentracija plazmoje sumažėjo 20% (vartojant įsotinimo dozę) ir 14% (vartojant palaikomąją dozę), kai kartu buvo vartojama 80 mg pantoprazolo per parą. Tai buvo susiję su trombocitų agregacijos slopinimo sumažėjimu atitinkamai 15% ir 11%. Šie tyrimai rodo, kad klopidoirelį galima vartoti su pantoprazolu.

Nėra įrodymų, kad kiti skrandžio sulčių rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai, tokie kaip H₂ blokatoriai (išskyrus cimetidiną, kuris yra CYP2C19 inhibitorius) ar antacidiniai preparatai veikia klopidoirelio antitrombocitinį aktyvumą.

Kiti vaistiniai preparatai: Klopidoirelio ir kitų vaistinių preparatų galimai farmakodinaminei ir farmakokinetinei sąveikai nustatyti atlikta keletas kitų klinikinių tyrimų. Vartojant klopidoirelį su atenololiu, nifedipinu arba abiem šiais vaistiniais preparatais kartu, kliniškai svarbios farmakodinaminės sąveikos nepastebėta. Klopidoirelio farmakodinaminiam aktyvumui taip pat nedarė reikšmingos įtakos kartu su juo vartojamas fenobarbitalis, ar estrogenai.

Klopidoirelis nekeitė kartu vartojamo digoksino ar teofilino farmakokinetikos. Antacidiniai vaistiniai preparatai nekeitė klopidoirelio absorbcijos.

CAPRIE tyrimo rezultatai parodė, kad kartu su klopidoireliu vartoti fenitoiną ir tolbutamidą, kurie metabolizuojami CYP2C9, yra saugu.

Be aprašytosios specifinės vaistinių preparatų sąveikos, klopidoirelio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais aterotrombozinei ligai gydyti, neatlikta. Tačiau klopidoirelio klinikiniuose tyrimuose dalyvavę ligoniai buvo gydomi įvairiais vaistiniais preparatais, iš jų diuretikais, beta adrenoblokatoriais, AKF inhibitoriais, kalcio antagonistais, cholesterolio koncentraciją mažinančiais, vainikines kraujagysles plečiančiais vaistiniais preparatais, taip pat vaistiniais preparatais nuo diabeto (įskaitant insuliną), epilepsijos, GPIIb/IIIa antagonistais; kliniškai svarbios nepageidaujamos sąveikos nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Kadangi nėra klinikinių duomenų apie nėščiųjų gydymą klopidoireliu, atsargumo dėlei nėštumo metu šio vaistinio preparato geriau nevartoti.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Ar klopidoirelio išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad klopidoirelio su pienu išsiskiria. Atsargumo dėlei Clopidogrel Qualimed vartojimo laikotarpiu maitinimo krūtimi tęsti nerekomenduojama

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad klopidoirelis vaisingumo neveikia.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klopidogrelis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klopidogrelio saugumas vertintas tiriant daugiau nei 42 000 pacientų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, iš jų daugiau nei 9 000 pacientų gydėsi 1 metus ar ilgiau. Duomenys apie kliniškai svarbias CAPRIE, CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimų metu pastebėtas nepageidaujamas reakcijas pateikti toliau. Bendrai paėmus, CAPRIE tyrimo metu 75 mg klopidogrelio paros dozės toleravimas buvo panašus kaip ir 325 mg ASR paros dozės ir nepriklausė nuo amžiaus, lyties ar rasės. Be klinikinių tyrimų patirties, buvo gauti ir spontaniniai pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas.

Kraujavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija, pastebėta tiek klinikinių tyrimų metu, tiek ir vaistiniam preparatui jau esant rinkoje. Šiuo atveju kraujavimas dažniausiai būdavo pastebėtas pirmąjį gydymo mėnesį.

CAPRIE tyrimo duomenimis, bendrasis kraujavimų dažnumas gydant arba klopidogreliu, arba ASR buvo 9,3 %. Stiprių kraujavimų dažnis buvo panašus gydant klopidogreliu ir ASR.

CURE tyrimo duomenimis per pirmąsias 7 dienas po vainikinių arterijų šuntavimo operacijų stiprių kraujavimų nepadaugėjo, kai gydymas klopidogreliu ir ASR buvo nutrauktas daugiau kaip prieš 5 dienas iki operacijos. Kai likus 5 dienoms iki šuntavimo operacijos toliau buvo gydoma, gausiai kraujavo 9,6 % klopidogreliu ir ASR bei 6,3 % placebo ir ASR gydytų ligonių.

CLARITY klinikinio tyrimo metu tiriamųjų, vartojusių klopidogrelį ir ASR, grupėje bet koks kraujavimas buvo nustatytas dažniau, negu placebo ir ASR vartojusių grupėje. Stipraus kraujavimo dažnis šiose grupėse buvo panašus. Tai atitiko ir pacientų pogrupiuose, į kuriuos jie buvo suskirstyti pagal charakteristikas, buvusias prieš pradedant tyrimą, ir pagal fibrinolizinį gydymą ar gydymą heparinu.

COMMIT klinikiniam tyrimui stipraus kraujavimo ne į smegenis ir kraujavimo į smegenis bendrasis dažnis abiejose grupėse buvo mažas ir panašus.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios arba klinikinių tyrimų metu, arba pastebėtos vaistiniam preparatui esant rinkoje, pateiktos toliau lentelėje. Jų dažnis vertintas taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija, leukopenija, eozinofilija	Neutropenija, įskaitant sunkią neutropeniją	Trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) (žr. 4.4 skyrių), aplastinė anemija, pancitopenija, agranulocitozė, sunki trombocitopenija, granulocitopenija, mažakraujystė.
Imuninės sistemos sutrikimai				Seruminė liga, anafilaktoidinės reakcijos.
Psichikos				Haliucinacijos,

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
sutrikimai				sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai		Kraujavimas į kaukolės ertmę (kai kurie atvejai buvo mirtini), galvos skausmas, parestezija, svaigulys		Skonio jutimo sutrikimai
Akių sutrikimai		Kraujavimas akyse (junginėje, akies obuolyje, tinklainėje).		
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Kraujagyslių sutrikimai	Hematoma			Sunkus kraujavimas, kraujavimas iš operacinės žaizdos, vaskulitas, hipotenzija.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies			Kraujavimas kvėpavimo sistemoje (kraujas skrepliuose, kraujavimas plaučiuose), bronchų spazmas, intersticinis pneumonitas,
Virškinimo trakto sutrikimai	Kraujavimas virškinimo trakte, viduriavimas, pilvo skausmas, dispepsija	Skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos opa, gastritas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vidurių pūtimas	Kraujavimas retroperitoniniame tarpe	Kraujavimas virškinimo trakte ir retroperitoniniame tarpe (kai kuriais atvejais pasibaigęs mirtimi), pankreatitas, kolitas (įskaitant opinį ar limfocitinį kolitą), stomatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai				Ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, hepatitas, nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai.
Odos ir poodinio audinio	Kraujosruvos	Išbėrimas, niežulys,		Pūslinis dermatitas (toksinė epidermio

Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
sutrikimai		kraujavimas odoje (purpura)		nekrolizė, <i>Stevens Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema), angioedema, eritematozinis išbėrimas, dilgėlinė, egzema, paprastoji kerpligė.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Kraujavimas į skeletą ar raumenis (hemartrozė), artritas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija		Glomerulonefritas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje,
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kraujavimas dūrio vietoje			Karščiavimas
Tyrimai		Pailgėjęs kraujavimo laikas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius		

4.9 Perdozavimas

Pavartojus per didelę klopido grelio dozę, gali pailgėti kraujavimo laikas ir prasidėti nenormalus kraujavimas. Pastebėjus kraujavimą reikia pradėti tinkamą gydymą.

Klopido grelio farmakologinio antidoto nėra. Jei reikia nedelsiant koreguoti pailgėjusį kraujavimo laiką, klopido grelio poveikį gali pašalinti trombocitų perpylimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną. ATC kodas: B01AC-04.

Klopido grelis yra vaisto pirmtakas, kurio vienas iš metabolitų slopina trombocitų agregaciją. Klopido grelis CYP450 fermento pagalba verčiamas veikliu jo metabolitu, kuris slopina trombocitų

agregaciją. Klopidoirelis pasirinktinai slopina adenoindifosfato (ADP) jungimąsi prie trombocitų P2Y₁₂ receptorių, ADP negali aktyvinti GPIIb/IIIa komplekso, dėl to slopinama trombocitų agregacija. Dėl negrįžtamo jungimosi, paveikti trombocitai pakinta visai jų gyvavimo trukmei (apytiksliai 7-10 parų) ir trombocitų veikla sunormalėja tik pasigaminus naujiems trombocitams. Blokuodamas trombocitų aktyvinimą atspalaidavusiu ADP, klopidoirelis slopina ir kitų agonistų sukeltą trombocitų agregaciją.

Kadangi veiklus klopidoirelio metabolitas susidaro fermentų CYP450 pagalba (kai kurie jų yra polimorfiniai arba gali būti slopinami kitų vaistinių preparatų), todėl ne visiems pacientams trombocitų agregacija bus tinkamai slopinama..

75 mg klopidoirelio paros dozė labai slopina ADP sukeltą trombocitų agregaciją jau pirmąją parą. Jį vartojant kartotinais šis poveikis stiprėja ir nusistovi 3-7 dieną. Kai poveikis yra nusistovėjęs, 75 mg paros dozė nuslopina agregaciją vidutiniškai 40-60 %. Nutraukus gydymą per 5 dienas trombocitų agregacija ir kraujavimo laikas dažniausiai palaipsniui grįžta į pradinį lygį.

Klopidoirelio saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas 4 dvigubai aklų klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 80 000 pacientų: CAPRIE tyrimas, kuriuo palyginti klopidoirelis ir ASR, ir CURE, CLARITY ir COMMIT tyrimai, kuriais palyginti klopidoirelis ir placebo, abu vaistus preparatus skiriant kartu su ASR ir kitu standartiniu gydymu.

Nesenas miokardo infarktas (MI), neseniai įvykęs insultas ar nustatyta periferinių arterijų liga

Atliekant CAPRIE tyrimą gydyti 19 185 ligoniai, kuriems buvo aterotrombozė: neseniai įvykęs miokardo infarktas (< 35 dienos) arba išeminis insultas (prieš 7 ar daugiau dienų, bet mažiau negu prieš 6 mėnesius) arba nustatyta periferinių arterijų liga (PAL). Visi klinikinio stebėjimo dalyviai buvo randomizuoti: 1-3 metus viena dalis pacientų kasdien gėrė 75 mg klopidoirelio, kita dalis - 325 mg ASA. Dauguma ligonių pirmosiomis dienomis po ūminio miokardo infarkto buvo gydyti ASR.

Klopidoirelis reikšmingai mažino naujų išeminių reiškinių (miokardo infarkto, išeminio insulto ir mirčių nuo kraujagyslių ligų) dažnumą, lyginant su ASR. Atliekant analizę paaiškėjo, kad klopidoireliu gydytiems ligoniams buvo 939, o ASR gydytiems ligoniams – 1 020 reiškinių (santykinis rizikos sumažėjimas (SRS) 8,7 % [95 % PI: 0,2-16,4]; p = 0,045); tai reiškia, kad iš 1 000 ligonių, gydytų dvejus metus, papildomai 10 ligonių (PI : 0-20) buvo apsaugoti nuo naujo išeminio reiškinio. Bendrojo mirtingumo, kaip antrinio kriterijaus, analizės duomenimis, reikšmingo skirtumo tarp klopidoirelio ir ASR nepastebėta (atitinkamai 5,8 % ir 6,0 %).

Analizuojant pogrupius pagal ligas (miokardo infarktą, išeminį insultą ir PAL), didžiausias teigiamas poveikis (statistiškai reikšmingas; p = 0,003) nustatytas ligoniams, sirgusiems PAL (ypač tiems, kurie buvo sirgę ir miokardo infarktu) (SRS = 23,7 %, PI nuo 8,9 iki 36,2), ir mažesnis (reikšmingai nesiskyręs nuo ASR) – insultu sirgusiems ligoniams (SRS = 7,3 %, PI nuo -5,7 iki 18,7 [p=0,258]). Ligonų, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas, gydymas klopidoireliu buvo ne toks veiksmingas kaip ASR, bet skirtumas statistiškai nereikšmingas (SRS = -4,0 %, PI nuo -22,5 iki 11,7 [p=0,639]). Be to, pogrupių pagal amžių analizė parodė, kad teigiamas klopidoirelio poveikis vyresniems kaip 75 metų ligoniams buvo mažesnis negu 75 metų ir jaunesniems ligoniams.

Kadangi CAPRIE tyrimu nebuvo siekiama vertinti įvairių pogrupių ligonių gydymo veiksmingumo, neaišku, ar nustatytieji santykinio rizikos sumažėjimo skirtumai tikri, ar atsitiktiniai.

Vaiku populiacija

Dozės didinimo tyrimo, kuriame dalyvavo 86 ne vyresni kaip 24 mėnesių naujagimiai ir kūdikiai, kuriems buvo trombozės rizika (PICOLO), metu vertintos iš eilės vartojamos 0,01, 0,1 ir 0,2 mg/kg kūno svorio dozių poveikis naujagimiams ir vaikams bei 0,15 mg/kg kūno svorio dozės poveikis tik naujagimiams. Vartojant 0,2 mg/kg kūno svorio dozę, vidutinis procentinis slopinimas buvo 49,3% (5 μ m ADP sukeltos trombocitų agregacijos), poveikis buvo panašus į pasireiškiantį suaugusiems žmonėms, vartojantiems 75 mg Plavix paros dozę.

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto paralelinių grupių tyrimo (CLARINET) metu 906 pediatriniai pacientai (naujagimiai ir kūdikiai), kurie sirgo cianozę sukeliančia įgimta širdies liga ir kurių būklė buvo palengvinta padarant šuntą tarp sisteminės ir plaučių arterinės kraujotakos, buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba 0,2 mg/kg kūno svorio klopidoirelio dozę (n=467), arba placebo (n=439). Be to, iki antrojo chirurginio gydymo etapo buvo tęsiamas bazinis gydymas. Vidutinis laikotarpis tarp būklę palengvinančio šunto suformavimo ir pirmojo vaistinio preparato pavartojimo buvo 20 dienų. Maždaug 88% pacientų vartojo ir ASR (paros dozė buvo 1-23 mg/kg kūno svorio). Analizuojant pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį, kurią sudarė mirtis, šunto trombozė ar su širdimi susijusi intervencija iki 120-tos gyvenimo dienos po sutrikimo, kurio priežastimi laikyta trombozė, nustatyta, kad jos dažnis statistiškai reikšmingai grupėse nesiskyrė (89 [19,1%] klopidoirelio vartojusių pacientų grupėje ir 90 [20,5%] placebo vartojusiųjų ligonių grupėje) (žr. 4.2 skyrių). Kraujavimas buvo reakcija, apie kurią dažniausiai pranešta ir klopidoirelio, ir placebo vartojusių ligonių grupėje, tačiau kraujavimo dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Šio tyrimo ilgalaikio saugumo stebėjimo dalies metu 26 pacientai, kurie sukakus 1 metams vis dar turėjo šuntą, klopidoirelio vartojo iki 18 mėnesių amžiaus. Jokių naujų su saugumu susijusių problemų šiuo ilgalaikio stebėjimo laikotarpiu neiškilo.

CLARINET ir PICOLO tyrimų metu vartotas paruoštas klopidoirelio tirpalas. Santykinio biologinio prieinamumo tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu vartojant paruošto klopidoirelio tirpalo, pagrindinio cirkuliuojančio (neaktyvaus) metabolito absorbcijos apimtis buvo panaši, o greitis šiek tiek didesnis, palyginti su atitinkamais rodmenimis, nustatytais vartojant įteisintų tablečių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienkartinai ir kartotinai geriamas po 75 mg per parą klopidoirelis greitai absorbuojamas. Didžiausia nepakitusio klopidoirelio koncentracija plazmoje (apytiksliai 2,2-2,5 ng/ml išgėrus vienkartinę 75 mg dozę) susidaro praėjus maždaug po 45 minutėms po pavartojimo. Sprendžiant iš metabolitų išsiskyrimo su šlapimu, absorbuojasi bent 50 % vaistinio preparato.

Pasiskirstymas

Klopidoirelis ir pagrindinis cirkuliuojantysis (neveiklus) jo metabolitas in vitro laikinai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (atitinkamai 98 % ir 94 %). Tiek esant mažesnei, tiek didesnei vaistinio preparato koncentracijai, jungimasis in vitro neprisotinamas.

Metabolizmas

Klopidoirelis intensyviai metabolizuojamas kepenyse. In vitro ir in vivo klopidoirelis metabolizuojamas dviem pagrindiniais keliais: vienas jų yra veikiant esterazėms vyksta hidrolizė į neaktyvų karboksilo rūgšties darinį (85 % cirkuliuojančių metabolitų), o kitas – veikiant įvairios struktūros citochromams P450. Iš pradžių klopidoirelis verčiamas į tarpinį metabolitą 2-okso-klopidoirelį. Toliau vyksta tarpinio metabolito 2-okso-klopidoirelio metabolizmas ir susidaro veiklusis klopidoirelio metabolitas – tiolio darinys. In vitro šis apykaitos kelias yra lydimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 ir CYP2B6 fermentų. Veiklusis tiolio metabolitas (išskirtas in vitro) greitai ir negrįžtamai jungiasi prie trombocitų receptorių, todėl slopina jų agregaciją.

Po vienkartinės 300 mg klopidoirelio įšotinimo dozės ir 4 dienas vartotos 75 mg palaikomosios dozės, nustatyta, kad aktyvaus metabolito C_{max} yra dvigubai didesnis. C_{max} būna vidutiniškai po 30-60 minučių po dozės pavartojimo.

Šalinimas

Žmogui išgėrus ^{14}C žymėtojo klopido grelio, per 120 valandų maždaug 50 % jo išsiskiria su šlapimu ir apie 46 % – su išmatomis. Po vienkartinės išgertos 75 mg dozės, klopido grelio pusinės eliminacijos laikas yra 6 valandos. Pagrindinio cirkuliuojančiojo metabolito (neveiklaus) pusinės eliminacijos laikas tiek po vienkartinės, tiek po kartotinių dozių yra 8 valandos.

Farmakogenetika

CYP2C19 dalyvauja susidarant, ir veikliajam metabolitui, ir 2-okso-klopido grelio tarpiniam metabolitui. Remiantis ex vivo trombocitų agregacijos bandymo rezultatais, klopido grelio veiklaus metabolito farmakokinetika ir antitrombocitinis veiksmingumas skiriasi pagal CYP2C19 genotipą.

Dėl CYP2C19*1 alelio metabolizmas yra visiškai normalus, tuo tarpu dėl CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 alelių jis būna sutrikęs. CYP2C19*2 ir CYP2C19*3 aleliai sudaro daugumą visų sutrikusios funkcijos alelių europidams (85 %) ir azijiečiams (99 %), kurių metabolizmas būna menkas. Kiti aleliai, įskaitant CYP2C19*4, *5, *6, *7 ir *8, kurie yra susiję su metabolizmo nebuvimu ar susilpnėjimu, yra retesni. Pacientas su menku metabolizmu turės du netekusius funkcijos alelius, kurie apibūdinti aukščiau.

Paskelbti CYP2C19 genotipų, lemiančių sutrikusį metabolizmą, dažniai yra vidutiniškai 2 % europidų, 4 % negridų ir 14 % kinų. Tyrimais galima nustatyti paciento CYP2C19 genotipą.

Kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 40 sveikų asmenų, 10 asmenų iš kiekvienos iš keturių CYP2C19 metabolizmo grupių (metabolizmas labai aktyvus, aktyvus, vidutiniškas ir blogas) buvo tiriama farmakokinetika ir antitrombocitinis atsakas po to kai jie 5 dienas vartojo 300 mg pradinę ir po to 75 mg per parą dozes arba 600 mg pradinę ir po to 150 mg per parą dozes (susidarė pusiausvyrinė koncentracija). Esminio aktyvaus metabolito ekspozicijos ir vidutinio trombocitų agregacijos slopinimo (TAS) skirtumo tarp labai aktyvaus, aktyvaus ir vidutiniško metabolizmo grupių, nepastebėta. Blogai metabolizuojančiųjų grupėje aktyvaus metabolito ekspozicija sumažėjo 63-71 % lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų grupe. Po 300 mg/75 mg dozių vartojimo, antitrombocitinis atsakas blogai metabolizuojančiųjų grupėje sumažėjo – vidutinis TAS (5 μM ADP) 24 % (po 24 valandų) ir 37 % (5 dieną) lyginant su aktyviai metabolizuojančiųjų TAS (39 % (po 24 valandų) ir 58 % (5 dieną)) ir vidutiniškai metabolizuojančiųjų TAS (37 % (po 24 valandų) ir 60 % (5 dieną)). Blogai metabolizuojančiųjų grupėje, po 600 mg/150 mg dozių pavartojimo, aktyvaus metabolito ekspozicija buvo didesnė nei 300 mg/75 mg vartojusiųjų grupėje. Be to, TAS buvo 32 % (po 24 valandų) ir 61 % (5 dieną), tai yra didesnis nei blogai metabolizuojančiųjų grupėje, kurie vartojo 300 mg/75 mg dozes ir panašus į kitų CYP2C19 metabolizmo grupių, vartojusių 300 mg/75 mg dozes. Tinkamas dozavimo režimas šiai pacientų populiacijai klinikinės baigties tyrimuose nenustatytas.

Remiantis anksčiau minėtais rezultatais, 6 tyrimų metu 335 klopido greliu gydytų stabilios būklės asmenų meta-analizė parodė, kad aktyvaus metabolito poveikis sumažėjo 28 % asmenų, kurių metabolizmas vidutiniškas ir 72 %, kurių metabolizmas yra blogas, o trombocitų agregacijos slopinimas (5 μM ADP) sumažėjo atitinkamai 5,9 % ir 21,4 % lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

Prospektyvinių, randomizuotų, kontroliuojamų tyrimų metu CYP2C19 genotipo įtaka klopido greliu gydytų pacientų klinicinei baigčiai įvertinta nebuvo. Buvo atliktos retrospektyvinės analizės, tačiau siekiant įvertinti šį poveikį tik tiems klopido greliu gydytiems pacientams, kuriems buvo gauti genotipavimo rezultatai: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), taip pat daugelis paskelbtų kohortinių tyrimų.

TRITON-TIMI 38 ir 3 kohortiniuose tyrimuose (Collet, Sibbing, Giusti), bendra pacientų grupė, kurių metabolizmas vidutiniškas ir blogas, nustatyti dažnesni širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (mirtis, miokardo infarktas ir insultas) arba stentų trombozės lyginant su aktyviai metabolizuojančiais.

CHARISMA ir viename kohortiniame tyrime (Simon) padidėjęs tokių sutrikimų dažnis buvo nustatytas tik blogai metabolizuojančiųjų grupėje lyginant su tais, kurių metabolizmas yra aktyvus.

CURE, CLARITY ir viename kohortiniame tyrime (Trenk) padidėjusio sutrikimų dažnio, priklausančio nuo metabolizmo būklės, nenustatyta.

Nei viena iš šių analizių nebuvo pakankamos apimties norint nustatyti blogai metabolizuojančiųjų baigties skirtumus.

Ypatingosios populiacijos

Veiklaus klopido grelio metabolito farmakokinetika specialiosioms populiacijoms nėra žinoma.

Inkstų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopido grelio per parą, kai inkstų veikla labai sutrikusi (kreatinino klirensas nuo 5 iki 15 ml/min), ADP sukelta trombocitų agregacija slopinama mažiau (25 %) negu sveikų žmonių organizme, tačiau kraujavimo laikas pailgėja panašiai kaip ir sveikiems žmonėms, vartojantiems po 75 mg klopido grelio per parą. Be to, visi ligoniai vaistinių preparatą toleruoja gerai.

Kepenų veiklos sutrikimai

Kartotinai vartojant po 75 mg klopido grelio per parą 10 dienų, kai kepenų veikla labai sutrikusi, ADP sukelta trombocitų agregacijos slopinimas yra panašus kaip ir sveikiems žmonėms. Vidutinis kraujavimo laiko pailgėjimas taip pat buvo panašus abiejose grupėse.

Rasė

CYP2C19 koduojančio alelio vyravimas, lemiantis vidutiniškai arba visiškai sutrikusį CYP2C19 fermento metabolizmą, skiriasi tam tikrose rasėse ar etninėse grupėse (žr. "Farmakogenetika"). Remiantis literatūra, duomenys apie Azijos populiaciją yra nepakankami, kad būtų galima įvertinti CYP genotipavimo reikšmę klinikinių reiškinių rezultatams.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant iiklinikinius žiurkių ir babuinų tyrimus, dažniausiai pastebėtas poveikis buvo kepenų pokyčiai. Jie pasireiškė nuo bent 25 kartus didesnių dozių už žmonių gydymui vartojamą 75 mg paros dozę; kepenų pokyčius sukėlė poveikis vaistinių preparatų metabolizuojantiems kepenų fermentams. Žmonėms, vartojusiems gydymą klopido grelio doze, jokio poveikio metabolizuojantiems kepenų fermentams nepastebėta.

Duodant žiurkėms ir babuinams labai dideles dozes, atsirado skrandžio sutrikimų (gastritas, skrandžio erozijų, vėmimas).

Pelėms duodant klopido grelio 78 savaites, o žiurkėms – 104 savaites dozėmis iki 77 mg/kg per parą (t. y. bent 25 kartus didesnėmis negu žmonių vartojama gydomoji 75 mg paros dozė), jokio kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Atlikta daug klopido grelio genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau genotoksinio poveikio nenustatyta.

Ištirta, kad klopido grelis neveikia žiurkių patinų ir patelių vaisingumo, o žiurkėms ir triušiams nesukelia teratogeninio poveikio. Duodant klopido grelio žindančioms žiurkių patelėms šiek tiek lėtėjo žiurkiukų raida. Specialiais farmakokinetikos tyrimais, atliktais su žymėtoju klopido greliu, nustatyta, kad nepakitęs vaistinio preparato ar jo metabolitų patenka į pieną. Dėl to gali pasireikšti tiesioginis (lengvas toksinis) arba netiesioginis (bloginantis pieno skonį) vaistinio preparato poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Krospovidonas (A tipo)

Makrogolis 6000

Ricinų aliejus, hidrintas

Plėvelė

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Talkas

Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 56, 84 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse su kalendoriumi.

Dėžutėje yra 30 x 1 ir 50 x 1 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti <ir vaistiniam preparatui ruošti>

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/559/001-016

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: rugsėjis 21, 2009

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

<Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtinai.

- **KITOS SĄLYGOS**

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, kaip aprašyta Rinkodaros teisės modulyje 1.8.1, yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rizikos valdymo planas nebuvo pateiktas. Paraiška paremta referentiniu vaistiniu preparatu, kuriam nebuvo nustatyta su saugumu susijusių papildomų rizikos mažinimo veiksmų.

PASP

Clopidogrel Qualimed plėvele dengtų tablečių PASP pateikimo grafikas turi būti derinamas su referentinio vaistinio preparato PASP pateikimo grafiku.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Qualimed 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidogrelio (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra hidrinto ricinų aliejaus. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės

7 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi

14 plėvele dengtų tablečių

14 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi

28 plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi

30 plėvele dengtų tablečių

30x1 plėvele dengtų tablečių

50 plėvele dengtų tablečių

50x1 plėvele dengtų tablečių

56 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi

84 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi

90 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

7 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/001
14 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/002
28 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/003
30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/004
50 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/005
56 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/006
84 plėvele dengtos tabletės: EU/1/09/559/007
90 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/008
100 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/009
30x1 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/010
50x1 plėvele dengtų tablečių: EU/1/09/559/011
7 plėvele dengtos tabletės - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/012
14 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/013
28 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/014
56 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/015
84 plėvele dengtų tablečių - lizdinė plokštelė su kalendoriumi: EU/1/09/559/016

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Qualimed 75 mg plėvele dengtos tabletės
klopidogrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Qualimed

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (7, 14, 28, 56 arba 84 tablečių dėžutės)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Clopidogrel Qualimed 75 mg plėvele dengtos tabletės

klopidogrelis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Qualimed

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Kalendoriaus dienos:

Pirm

Antr

Treč

Ketv

Penkt

Šešt

Sekm

1-oji savaitė

2-oji savaitė (14, 28, 56, 84 tablečių dėžutės)

3-ioji savaitė (28, 56, 84 tablečių dėžutės)

4-oji savaitė (28, 56, 84 tablečių dėžutės)

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Clopidogrel Qualimed 75 mg plėvele dengtos tabletės klopidogrelis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Clopidogrel Qualimed ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Clopidogrel Qualimed
3. Kaip vartoti Clopidogrel Qualimed
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Clopidogrel Qualimed
6. Kita informacija

1. KAS YRA CLOPIDOGREL QUALIMED IR KAM JIS VARTOJAMAS

Clopidogrel Qualimed priklauso grupei vaistų, vadinamų antitrombocitiniais vaistiniais preparatais. Trombocitai yra labai mažos kraujo plokštelės, kurios sulimpa kraujui krešant. Neleisdami joms sulipti antitrombocitiniai vaistai mažina galimybę susidaryti kraujo krešuliams (pasireikšti trombozei).

Clopidogrel Qualimed vartojamas, kad nesusidarytų kraujo krešulių (trombų) sukietėjusiose kraujagyslėse (arterijose). Šis procesas vadinamas aterotromboze, jis gali sukelti insultą, širdies priepuolį ar net mirtį.

Clopidogrel Qualimed jums paskirtas dėl to, kad nesusidarytų kraujo krešulių ir sumažėtų minėtų sunkių reiškinių pavojus, nes:

- Jūsų arterijos sukietėjusios (tai vadinama ateroskleroze);
- Jums anksčiau buvo širdies priepuolis, insultas ar sergate periferinių kraujagyslių liga;

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT CLOPIDOGREL QUALIMED

Clopidogrel Qualimed vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) klopidogreliui arba bet kuriai pagalbinei Clopidogrel Qualimed medžiagai;
- jeigu sergate liga, kuri sukelia kraujavimą, pavyzdžiui, skrandžio opa ar kraujavimas į smegenis;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga.

Jei manote, kad yra bet kuri minėta problema, ar iš viso kuo nors abejojate, prieš vartodami Clopidogrel Qualimed pasitarkite su gydytoju.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Jeigu jums yra kuri nors iš išvardytų būklių, prieš vartodami Clopidogrel Qualimed pasakykite apie tai gydytojui:

- jeigu jums yra padidėjęs kraujavimo pavojus, pavyzdžiui:
 - sergate liga, dėl kurios yra vidinio kraujavimo pavojus (pavyzdžiui, skrandžio opa);

- sergate kraujo liga, dėl kurios jums gali būti vidinių kraujavimų (kraujavimų į audinius, organus arba sąnarius);
- neseniai buvote labai susižeidęs;
- neseniai jums buvo atlikta operacija (įskaitant dantų);
- jums per artimiausias 7 dienas planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų).
- jeigu Jūsų smegenų arterijoje yra kraujo krešulys (Jūs ištiko išeminis insultas), kuris susidarė per pastarąsias septynias dienas;
- sergate inkstų arba kepenų liga.

Kol vartojate Clopidogrel Qualimed:

- Jūs turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums planuojama daryti operaciją (įskaitant dantų);
- Jūs turite taip pat nedelsdami pasakyti gydytojui, jeigu pasireiškė būklė (vadinama trombinė trombotopeninė purpura arba TTP), kai atsiranda karščiavimas ir kraujosruvos po oda, kurios gali atrodyti kaip raudoni taškeliai, be to gali būti arba gali ir nebūti be priežasties didžiulis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jeigu išsiplovėte ar susižeidėte, tai gali sąlygoti šiek tiek ilgesnį negu įprastai kraujavimą. Tai susiję su vaisto veikimo mechanizmu. Mažos žaizdelės, pavyzdžiui, išiplovus skutantis, rūpesčių nekelia. Vis dėlto, jei Jums neramu dėl kraujavimo, iš karto kreipkitės į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- Jūsų gydytojas gali paskirti Jums kraujo tyrimus;

Clopidogrel Qualimed nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Clopidogrel Qualimed veikimą, ir atvirkščiai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- geriamųjų antikoagulantų, kraujo krešėjimą mažinančių vaistų;
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, paprastai vartojamų gydyti raumenų ar sąnarių uždegimines ir (arba) skausmingas būkles;
- hepariną ar bet kokią kitą švirkščiamą kraujo krešėjimą mažinantį vaistą;
- omeprazolo, ezomeprazolo arba cimetidino, vaistų nuo skrandžio veiklos sutrikimo;
- flukonazolo, vorikonazolo, ciprofloksacino ar chloramfenikolio, vartojamus bakterinei ar grybelinei infekcijai gydyti;
- fluoksetiną, fluvoksaminą ar moklobemidą, vartojamus depresijai gydyti;
- karbamazepiną ar okskarbazepiną, vartojamus epilepsijai gydyti;
- tiklopidiną ar kitus vaistus slopinančius trombocitų agregaciją slopinančių vaistų.

Retkarčiais pavartota acetilsalicilo rūgštis, kurios yra daugelyje vaistų nuo skausmo ir karščiavimo (ne daugiau kaip 1 000 mg per 24 valandas), paprastai problemų nekelia, tačiau jei dėl kitų aplinkybių jos vartojama ilgai, reikia pasitarti su gydytoju.

Clopidogrel Qualimed vartojimas su maistu ir gėrimais

Clopidogrel Qualimed ir valgant, ir nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

Jei esate ar manote, kad esate nėščia, prieš Clopidogrel Qualimed vartojimą būtinai pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei Clopidogrel Qualimed vartojimo laikotarpiu pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju, nes nėščioms moterims klopidogrelį vartoti nerekomenduojama.

Jei vartojate šį vaistą, nežindykite.

Jei žindote ar planuojate žindyti, prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Clopidogrel Qualimed neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Clopidogrel Qualimed medžiagas

Clopidogrel Qualimed sudėtyje yra hidrintas ricinų aliejus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. KAIP VARTOTI CLOPIDOGREL QUALIMED

Clopidogrel Qualimed visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įprastinė dozė yra viena 75 mg Clopidogrel Qualimed tabletė per parą, kurią reikia gerti neatsižvelgiant į valgi kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Vartokite Clopidogrel Qualimed tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas.

Pavartojus per didelę Clopidogrel Qualimed dozę

Dėl didesnio kraujavimo pavojaus reikia kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninės neatidėliotinos pagalbos tarnybą.

Pamiršus pavartoti Clopidogrel Qualimed

Jei užmiršote išgerti vaisto, bet prisiminėte ne vėliau kaip po 12 valandų, iškart išgerkite praleistą dozę, o kitą gerkite įprastu laiku.

Jei prisiminėte vėliau negu po 12 valandų, toliau vartokite po vieną dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Naudodami 7, 14, 28, 56, 84 tablečių pakuotes, ant lizdinės pakuotės išspausdinatme kalendoriuje galite patikrinti dieną, kada paskutinį kartą vartojote Clopidogrel Qualimed.

Nustojus vartoti Clopidogrel Qualimed

Nenutraukite gydymo, kol gydytojas nepasakys to padaryti. Prieš liaudamiesi vartoti vaistą kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Clopidogrel Qualimed, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimo išvardyto šalutinio poveikio dažnis apibūdintas taip, kaip nurodyta toliau:

- labai dažnas (atsiranda daugiau kaip 1 vaisto vartojančiam iš 10)
- dažnas (atsiranda 1 -10 vaisto vartojančių iš 100)
- nedažnas (atsiranda 1 -10 vaisto vartojančių iš 1 000)
- retas (atsiranda 1 -10 vaisto vartojančių iš 10 000)

- labai retas (atsiranda mažiau kaip 1 vaisto vartojančiam iš 10 000)
- dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado:

- karščiavimas, infekcinės ligos požymiai arba didelis nuovargis. Retai tokie simptomai gali atsirasti sumažėjus kai kurių kraujo ląstelių;
- kepenų veiklos sutrikimo požymių, pvz., odos ir (arba) akių pageltimas (gelta), kurie gali būti susiję arba nesusiję su kraujavimu, kuris pasireiškia raudonais taškeliais po oda, ir (arba) sumišimu (žr. 2 skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia“);
- burnos patinimas arba odos pokyčių, pvz., išbėrimas, niežulys arba pūslių. Tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausias Clopidogrel Qualimed šalutinis poveikis yra kraujavimas. Galimas kraujavimas skrandyje ar žarnyne, mėlynės, hematomos (neįprastas kraujavimas ar mėlynė atsiradimas po oda), kraujavimas iš nosies, kraujas šlapime. Retai pasitaiko kraujavimas akyje, į kaukolės ertmę, plaučius arba sąnarius.

Ką daryti, jei vartodami Clopidogrel Qualimed ilgai kraujuojate

Jei įsipjaunate ar kitaip susižeidžiate, gali truputį ilgiau negu paprastai kraujuoti. Tai susiję su vaisto poveikiu, t.y. kraujo krešulių atsiradimo slopinimu. Mažos įpjovos ar žaizdės, pavyzdžiui, įpjova skutantis, rūpesčių nekelia. Tačiau jei kraujavimas Jus neramina, nedelsdami kreipkitės į gydytoją (žr. 2 skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia“).

Kitas pastebėtas šalutinis poveikis yra:

Dažni šalutiniai poveikiai: viduriavimas, pilvo skausmas, virškinimo sutrikimas ar rėmens graužimas.

Nedažni šalutiniai poveikiai: galvos skausmas, skrandžio opa, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis skrandyje ar žarnyne, išbėrimai, niežėjimas, svaigulys, dilgčiojimo ar tirpimo jautumas.

Reti šalutiniai poveikiai: galvos sukimasis.

Labai reti šalutiniai poveikiai: gelta; stiprus pilvo skausmas su arba be nugaros skausmo; karščiavimas; kvėpavimo pasunkėjimas, kartais susijęs su kosuliu; generalizuotos alerginės reakcijos; burnos ištinimas; pūslių odoje; odos alergija; burnos gleivinės uždegimas (stomatitas), kraujospūdžio sumažėjimas, sumišimas, haliucinacijos, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skonio jutimo pokyčiai.

Be to, Jūsų gydytojas gali nustatyti pokyčius Jūsų kraujo ar šlapimo tyrimų rodmenyse.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI CLOPIDOGREL QUALIMED

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinių plokštelių nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Clopidogrel Qualimed vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Clopidogrel Qualimed sudėtis

Veiklioji medžiaga yra klopidoogrelis. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg klopidoogrelio (hidrochlorido pavidalu).

Kitos pagalbinės medžiagos.

- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, bevandenis, krosprovidonas (A tipo), makrogolis 6000, ricinų aliejus, hidrintas.
- Tabletės dangalas: hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas, propilenglikolis.

Clopidogrel Qualimed išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rausvos apvalios šiek tiek abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 arba 100 plėvele dengtų tablečių lizdinėse plokštelėse.

Dėžutėje yra 7, 14, 28, 56, 84 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al lizdinėse plokštelėse su kalendoriumi.

Dėžutėje yra 30 x 1 ir 50 x 1 plėvele dengtų tablečių OPA/Al/PVC-Al perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas:

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

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 EΠE

Τηλ: +30 210 9936410

Polska

Mylan Sp.z.o.o

Tel: +48 22 5466400

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)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu>.