

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Pfizer 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (v obliki klopidogreljevega bisulfata). Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 2,8 mg laktoze in 10 mg hidrogeniranega ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnato obarvane, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako 'E' na eni strani in '34' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikih z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali z dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, pri katerih je bil nameščen stent po perkutanem posegu na koronarnih žilah, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA – acetylsalicylic acid).
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z ASA pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in pri katerih se lahko izvaja trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starejši

Klopidogrel je treba dajati kot enkratni dnevni odmerek 75 mg, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom:

- Akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca): zdravljenje s klopidogrelom je treba začeti z enkratnim začetnim odmerkom 300 mg in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (skupaj s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline na dan). Ker so bili veliki odmerki ASA povezani s povečanim tveganjem za pojav krvavitev, je priporočljivo, da odmerek ASA ni večji od 100 mg. Optimalno trajanje zdravljenja še ni bilo formalno potrjeno. Podatki iz kliničnih preskušanj podpirajo uporabo do 12 mesecev, največjo korist pa so opazili po 3 mesecih (glejte poglavje 5.1).
- Akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice: klopidogrel je treba dajati v enkratnem dnevnem odmerku 75 mg, zdravljenje pa je treba začeti s 300 mg začetnim odmerkom v kombinaciji z ASA ter z

ali brez uporabe trombolitikov. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopidoogrelom začeti brez začetnega odmerka. S kombiniranim zdravljenjem je treba začeti čim prej po nastopu simptomov in z njim nadaljevati vsaj štiri tedne. Koristi zdravljenja s kombinacijo klopidoogrela in ASA, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

- Farmakogenetika
Slabo presnavljanje s pomočjo encima CYP2C19 je povezano z zmanjšano odzivnostjo na klopidoogrel. Optimalni način odmerjanja pri osebah, pri katerih se zdravilo slabo presnavlja, je treba še določiti (glejte poglavje 5.2).
- Pediatrični bolniki
Varnost in učinkovitost klopidoogrela pri otrocih in mladostnikih še nista dokazani.
- Okvara ledvic
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene (glejte poglavje 4.4).
- Okvara jeter
Terapevtske izkušnje pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter, ki so lahko nagnjeni h krvavitvam, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitve in hematološke motnje

Zaradi tveganja za pojav krvavitev in hematoloških neželenih učinkov je treba takoj pretehtati potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadarkoli se v času zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Tako kot druge antitrombotike je treba klopidoogrel uporabljati previdno pri bolnikih z možnim tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z ASA, heparinom, zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs), vključno z zaviralci COX-2. Pri bolnikih je treba skrbno spremljati pojavljanje kakršnihkoli znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, še zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopidoogrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljivo, ker lahko poveča intenzivnost krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Če je pri bolniku predviden kirurški poseg in antitrombotičen učinek začasno ni zaželen, je treba z dajanjem klopidoogrela prenehati 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo obvestiti zdravnika in zobozdravnika, da jemljejo klopidoogrel, pred vsakim načrtovanjem kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo. Klopidoogrel podaljša čas krvavitve in se mora uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnikom je treba povedati, da je v času jemanja klopidoogrela (samega ali v kombinaciji z ASA), čas, potreben za zaustavitev krvavitve, lahko daljši kot običajno, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) po uporabi klopidoogrela so poročali zelo redko, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana bodisi z nevrološki spremembami, poslabšanim delovanjem ledvic ali povišano telesno temperaturo. TTP je potencialno smrtno nevarno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Nedaven pojav ishemične kapi

Zaradi pomanjkanja podatkov, uporabe klopidogetrela ni mogoče priporočiti v prvih 7 dneh po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Literaturni podatki kažejo, da je pri bolnikih z genetsko zmanjšano funkcijo CYP2C19 sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela manjša, manjši pa so tudi protitrombocitni odzivi; delež kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu je pri teh bolnikih na splošno večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Ker se klopidogetrel v aktivni presnovek delno presnavlja s CYP2C19, bi bilo mogoče pričakovati, da bi uporaba zdravil, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšala koncentracijo aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Iz previdnostnih razlogov naj ne bi sočasno uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (za seznam zaviralcev CYP2C19 glejte poglavje 4.5, glejte tudi poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Izkušnje z uporabo klopidogetrela pri bolnikih z okvaro ledvic so omejene. Zato je treba pri teh bolnikih klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Izkušnje z uporabo klopidogetrela pri bolnikih z zmerno izraženo boleznijo jeter, pri katerih je lahko prisotna nagnjenost h krvavitvam, so omejene. Zato je treba pri tej skupini bolnikov klopidogetrel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje hidroženirano ricinusovo olje, ki lahko razdraži želodec in povzroči drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetrela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci glikoproteina IIb/IIIa: klopidogetrel je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce glikoproteina IIb/IIIa (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina: ASA ni spremenila s klopidogetrelom dosežene inhibicije z ADP sprožene agregacije trombocitov, je pa klopidogetrel okrepi učinek ASA na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vendar pa sočasna uporaba 500 mg ASA dvakrat na dan v enem dnevu ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetrela. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopidogetrelom in acetilsalicilno kislino je mogoče, privede pa do povečanega tveganja za pojav krvavitve. Zato je treba k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vseeno so klopidogetrel in ASA uporabljali sočasno v obdobju do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: V klinični študiji, izvedeni pri zdravih osebah, klopidogetrel ni zahteval spremembe odmerka heparina, niti ni spremenil vpliva heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega vpliva na zavrtje agregacije trombocitov, povzročeno s klopidogetrelom. Farmakodinamično medsebojno delovanje med klopidogetrelom in heparinom je mogoče in ima za posledico povečano tveganje za pojav krvavitve. Zato je treba k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4).

Trombolitiki: Varnost sočasne uporabe klopidogetrela, fibrinsko specifičnih ali fibrinsko nespecifičnih trombolitikov in heparinov je bila ovrednotena pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom. Pojavnost klinično pomembnih krvavitve je bila podobna tisti, ki so jo opažali pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z ASA (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): V klinični študiji, izvedeni na zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o medsebojnih delovanjih z drugimi NSAID danes nejasno, ali je tveganje za pojav gastrointestinalnih krvavitev povečano pri vseh NSAID. Zato je treba NSAID, vključno z zaviralci COX-2, sočasno s klopidogetelom uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Drugo sočasno zdravljenje: Ker se klopidogetel v aktivni presnovek deloma presnavlja s CYP2C19, bi bilo mogoče pričakovati, da zdravila, ki zavrejo delovanje tega encima, zmanjšajo koncentracije aktivnega presnovka klopidogetela. Kliničen pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Iz previdnostnih razlogov naj sočasno ne bi uporabljali zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavje 4.5 in 5.2).

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

Zaviralci protonske črpalke: V navzkrižni klinični študiji so pet dni dajali klopidogetel (300 mg začetni odmerek, ki mu je sledil odmerek 75 mg/dan) kot samostojno zdravilo in skupaj z omeprazolom (80 mg ob istem času kot klopidogetel). Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetela se je zmanjšala za 45 % (1. dan) in za 40 % (5. dan), če so klopidogetel in omeprazol dajali skupaj. Povprečno zaviranje agregacije trombocitov s 5 μ M ADP se je zmanjšala za 39 % (v 24 urah) in za 21 % (5. dan), če so klopidogetel in omeprazol dajali skupaj. V neki drugi študiji so dokazali, da dajanje klopidogetela in omeprazola v časovnem presledku 12 ur ni preprečilo njunega medsebojnega delovanja, za katero je verjetno, da je posledica zaviralnega učinka omeprazola na CYP2C19. Pričakovati je, da bi prišlo do podobnega medsebojnega delovanja, če bi esomeprazol dajali sočasno s klopidogetelom.

Tako iz opazovalnih kot kliničnih študij so poročali o protislovnih podatkih glede kliničnih zapletov, vezanih na farmakokinetično/farmakodinamično interakcijo, ki obsega glavne srčnožilne dogodke. Iz previdnostnih razlogov naj ne bi sočasno uporabljali omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4). Prepričljivi podatki o farmakodinamičnem medsebojnem delovanju klopidogetela z drugimi zaviralci protonske črpalke niso na voljo.

Ni dokazov, da druga zdravila, ki zmanjšujejo količino želodčne kisline, npr. zaviralci H₂ (z izjemo cimetidina, ki je zaviralec CYP2C19) ali antacidi ovirajo antitrombotično delovanje klopidogetela.

Druga zdravila: Izvedli so številne druge klinične študije s klopidogetelom in drugimi sočasno danimi zdravili, da bi preučili možnosti za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije. Pri sočasni uporabi klopidogetela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij. Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala niti estrogena.

Farmakokinetiki digoksina ali teofilina nista bili spremenjeni ob sočasni uporabi klopidogetela. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazali, da bi lahko karboksilni kislini presnovek klopidogetela zaviral aktivnost citokroma P450 2C9. To bi lahko potencialno privedlo do povečanja plazemskih koncentracij zdravil kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAID, ki se presnavljajo s citokromom P450 2C9. Podatki iz študije CAPRIE kažejo, da se fenitoin in tolbutamid lahko varno uporabljata sočasno s klopidogetelom.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z drugimi zdravili, študij o interakcijah klopidogetela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih pogosto uporabljajo bolniki z aterosklotično boleznijo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinično preskušanje klopidogetela, sočasno prejemali različna zdravila, vključno z diuretiki, antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorji), kalcijevimi antagonistmi, zdravili za zmanjševanje ravni holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z insulinom), antiepileptičnimi zdravili in antagonistmi glikoproteina IIb/IIIa, brez dokazov o klinično pomembnih neželenih medsebojnih delovanjih.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker ni na voljo nobenih kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogetu med nosečnostjo, je iz previdnostnih razlogov bolje, da se klopidogeta med nosečnostjo ne uporablja.

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

Ni znano, ali se klopidoget pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se klopidoget izloča v materino mleko. Iz previdnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem s klopidogetom ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Klopidoget nima nikakršnega vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogeta so vrednotili pri več kot 42.000 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah, vključno z več kot 9.000 bolniki, ki so se zdravili 1 leto ali več. Klinično pomembni neželeni učinki, opaženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni v nadaljevanju. V celoti je bil klopidoget v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE primerljiv z ASA v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov, ugotovljenih v kliničnih študijah, so neželene učinke prijavljali tudi spontano.

Krvavitve so bile učinek, o katerem so najpogosteje poročali, tako v kliničnih študijah kot med uporabo zdravila po njegovem prihodu na trg, pri čemer so o njih najpogosteje poročali v prvem mesecu zdravljenja.

V študiji CAPRIE je pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetom ali z ASA, skupna pojavnost kakršnihkoli krvavitev znašala 9,3 %. Pojavnost hujših primerov je bila 1,4 % pri klopidogetu in 1,6 % pri ASA.

V študiji CURE je bil delež dogodkov z obsežnimi krvavitvami pri klopidogetu in ASA odvisen od odmerka ASA (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež obsežnih krvavitev pri placebo skupaj z ASA (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za pojav krvavitev (smrtno nevarne, velike, manjše, druge) se je med potekom preskušanja zmanjševalo: 0-1 mesec [klopidoget: 9,6 %; placebo: 6,6 %], 1-3 meseci [klopidoget: 4,5 %; placebo: 2,3 %], 3-6 mesecev [klopidoget: 3,8 %; placebo: 1,6 %], 6-9 mesecev [klopidoget: 3,2 %; placebo: 1,5 %], 9-12 mesecev [klopidoget: 1,9 %; placebo: 1,0 %].

Število velikih krvavitev pri klopidogetu in ASA ni bilo povečano v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom (4,4 % klopidoget in ASA proti 5,3 % placebo in ASA). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju v obdobju petih dni pred koronarno premostitveno operacijo, je delež dogodkov znašal 9,6 % pri klopidogetu in ASA ter 6,3 % pri placebo in ASA.

V študiji CLARITY je v skupini s klopidogetom in ASA v celoti prišlo do povečanja števila krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom in ASA (12,9 %). Pojavnost večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopidogetom in ASA ter 1,1 % v skupini s placebom in ASA). To je veljalo za vse podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodiščnimi značilnostmi in vrsto zdravljenja s fibrinolitikami ali heparinom.

V študiji COMMIT je bil skupni delež obsežnejših necerebralnih krvavitev ali cerebralnih krvavitev majhen in v obeh skupinah podoben (0,6 % v skupini s klopidogetom in ASA, oziroma 0,5 % v skupini s placebom in ASA).

Neželeni učinki, ki so se pojavljali bodisi med kliničnimi študijami oziroma so o njih poročali spontano, so predstavljeni v razpredelnici spodaj. Njihove pogostnosti so po dogovoru razvrščene, kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($\leq 1/10.000$). Znotraj skupine posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitev (opisani so bili nekateri primeri s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje v zaznavanju okusa
Očesne bolezni		krvavitve v očesu (konjunktivalna, okularna, retinalna)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vertoglavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitev), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, navzea, zaprtje, flatulenca	retroperitonealna krvavitev	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitev s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni rezultati preiskav delovanja jeter
Bolezni kože in	podplutbe	izpuščaji, srbenje,		bulozni dermatitis

podkožja		kožne krvavitve (purpura)		(toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, eritematozni izpuščaj, koprivnica, ekcem, lihen planus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgiya, mialgiya
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, povečanje ravni kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Krvavitev na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetela lahko privedejo do podaljšanja časa krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru krvavitve je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetela ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko transfuzija trombocitov deluje nasprotno učinku klopidogetela.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC04.

Klopidogetel je predzdravilo, eden izmed njegovih presnovkov pa je zaviralec agregacije trombocitov. Klopidogetel se mora presnoviti z encimi CYP450, da nastane aktiven presnovek, ki zavira agregacijo trombocitov. Aktiven presnovek klopidogetela selektivno zavira vezavo adenozin-difosfata (ADP) na njegov trombocitni receptor P2Y₁₂ in nadaljnjo, z ADP povzročeno aktivacijo glikoproteinskega kompleksa GP IIb/IIIa, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi nepovratne vezave se učinek na izpostavljene trombocite ohrani ves preostali čas njihovega obstoja (približno 7–10 dni), hitrost, s katero pride do ponovne vzpostavitve normalne aktivnosti trombocitov, pa sovpada z obnavljanjem trombocitov. Zavrtja je tudi agregacija trombocitov, ki jo izzovejo drugi agonisti in ne ADP, ker pride do blokade ojačenja trombocitne aktivacije s sproščenim ADP.

Ker do nastanka aktivnega presnovka pride zaradi delovanja encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali podvrženi zavrtju z drugimi zdravili, do ustreznega zavrtja delovanja trombocitov ne pride pri vseh bolnikih.

Ponavljajoči se odmerki po 75 mg na dan so pomembno zavrtli z ADP povzročeno agregacijo trombocitov od prvega dne; ta je progresivno naraščala in dosegla stanje dinamičnega ravnovesja med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je povprečna raven zaviranja, opažena pri odmerku 75 mg na dan, znašala

med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, običajno v 5 dneh po prenehanju zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogetrela so vrednotili v štirih dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: v študiji CAPRIE je šlo za primerjavo klopidogetrela in ASA, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogetrel s placebom, pri čemer so obe zdravili bolniki dobivali v kombinaciji z ASA in drugo standardno terapijo.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odražala v nedavnem miokardnem infarktu (<35 dni), nedavni ishemični kapi (v obdobju od 7 dni do 6 mesecev) ali v ugotovljeni periferni arterijski bolezni (PAD- Peripheral Artery Disease). Bolniki so bili po naključnem razporedi razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetrel 75 mg/dan ali ASA 325 mg/dan, spremljali pa so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejela ASA prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogetrel je pomembno zmanjšal pojavnost novih ishemičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt) v primerjavi z ASA. Pri analizi, ki so jo opravili po načelu začetnega namena zdravljenja, so v skupini, ki je prejela klopidogetrel, opazili 939 dogodkov, v skupini, ki je prejela ASA, pa 1.020 dogodkov (zmanjšanje relativnega tveganja (RT) 8,7 %, [95 % IZ: 0,2 do 16,4]; $p=0,045$), kar ustreza preprečevanju pojava novega ishemičnega dogodka pri dodatnih 10 bolnikih (IZ: 0 do 20) na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti. Analiza skupne umrljivosti kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in ASA (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in PAD je bilo opaziti največjo korist (doseganje statistične pomembnosti pri $p=0,003$) pri bolnikih, vključenih zaradi PAD (zlasti pri tistih, ki so doživeli tudi miokardni infarkt) (zmanjšanje RT=23,7 %; IZ: 8,9 do 36,2), in manjšo (ni bila pomembno drugačna kot pri ASA) pri bolnikih s kapjo (zmanjšanje RT=7,3 %; IZ: -5,7 do 18,7 [$p=0,258$])). Pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje samo na podlagi nedavnega miokardnega infarkta, je bil rezultat za klopidogetrel numerično slabši, vendar se statistično ni razlikoval od ASA (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$])). Poleg tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opažali pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker s študijo CAPRIE ni bilo mogoče oceniti učinkovitosti v posameznih podskupinah, ni jasno, ali so razlike pri zmanjšanju relativnega tveganja glede na vključitvene pogoje resnične ali slučajne.

Akutni koronarni sindrom

Študija CURE je vključevala 12.562 bolnikov z akutnim koronarnim sindromom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina pectoris ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, skladnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe na elektrokardiogramu (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povečane ravni srčnih encimov ali troponina I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), pri čemer so obe zdravili prejeli v kombinaciji z ASA (75-325 mg enkrat na dan) in drugimi standardnimi terapijami. Zdravljenje je pri bolnikih trajalo do enega leta. V študiji CURE je bilo 823 (6,6 %) bolnikov sočasno deležnih zdravljenja z antagonisti receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasno zdravljenje s heparinom pa ni pomembno vplivalo na relativni delež krvavitev med klopidogetrelom in placebom.

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčnožilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je znašalo 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo. To pomeni 20 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 10 % - 28 %; $p=0,00009$) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom (17 % zmanjšanje relativnega tveganja, če so bili bolniki zdravljeni konzervativno, 29 % kadar je bila izvedena perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) z ali brez stenta, in 10 % zmanjšanje, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG)). Novi srčnožilni dogodki (primarni opazovani dogodek) so bili preprečeni, zmanjšanje relativnega tveganja pa je znašalo 22 % (IZ: 8,6, 33,4), 32 % (IZ: 12,8, 46,4), 4 % (IZ: -26,9, 26,7), 6 % (IZ: -33,5, 34,3) in 14 %

(IZ: -31,6, 44,2) med 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 oziroma 9-12 mesečnimi časovnimi obdobji študije. Tako se pri zdravljenju, ki je trajalo več kot 3 mesece, opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel in ASA, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za pojav krvavitv ostalo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba klopidogetrela v študiji CURE je bila povezana z zmanjšano potrebo po zdravljenju s trombolitiki (zmanjšanje RT= 43,3 %; IZ: 24,3 %, 57,5 %) in zaviralci glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

Število bolnikov s sestavljenim primarnim opazovanim dogodkom (srčnožilna smrt, MI, kap ali neodzivna ishemija) je znašalo 1.035 (16,5 %) v skupini zdravljeni s klopidogetrelom in 1.187 (18,8 %) v skupini, zdravljeni s placebom, to je 14 % zmanjšanje relativnega tveganja (95 % IZ od 6 % -21 %, $p=0,0005$) pri skupini, zdravljeni s klopidogetrelom. Ta korist je bila v glavnem posledica statistično pomembnega zmanjšanja pojavnosti MI [287 (4,6 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 363 (5,8 %) v skupini, zdravljeni s placebom]. Vpliva na delež ponovnih hospitalizacij zaradi nestabilne angine niso opazili.

Rezultati, dobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina ali MI brez Q zobca, majhna do velika raven tveganja, sladkorna bolezen, potreba po revaskularizaciji, starost, spol, itn.), so bili skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post-hoc* analiza podatkov 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije v študiji CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je pokazala, da je pri klopidogetrelu v primerjavi s placebom prišlo do pomembnega 26,2 % zmanjšanja RT za sestavljen opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, kap) in tudi pomembnega, 23,9 % zmanjšanja RT za drug sestavljen primarno opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostne značilnosti klopidogetrela v tej podskupini bolnikov nikakor niso bile skrb zbujajoče. Rezultati te podskupine se torej skladajo s skupnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili pri zdravljenju s klopidogetrelom, so bile neodvisne od drugih akutnih in dolgotrajnih zdravljenj obolenj srca in ožilja (kot je heparin/nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, zdravila za zmanjševanje ravni lipidov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci ACE). Učinkovitost klopidogetrela so opazili neodvisno od odmerka ASA (75-325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogetrela vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, dvojno slepih študijah, CLARITY in COMMIT.

V študijo CLARITY je bilo vključenih 3.491 bolnikov v 12 urah po nastopu akutnega miokardnega infarkta z elevacijo ST spojnice, ki so bili predvideni za trombolitično zdravljenje. Bolniki so dobivali klopidogetrel (300 mg začetni odmerek, čemur so sledili odmerki 75 mg na dan, $n=1.752$) ali placebo ($n=1.739$), oboje v kombinaciji z ASA (150 mg do 325 mg kot začetni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan), fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodek je bila navzočnost zamašene arterije (povezane z infarktom) na angiogramu pred odpustom, ali smrt, ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, je bil primarni opazovani dogodek smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta iz bolnišnice. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je prejelo fibrinolitične (fibrinsko specifične: 68,7 %, fibrinsko nespecifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce ACE in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je doseglo petnajst odstotkov (15,0 %) bolnikov v skupini, ki je prejela klopidogetrel, in 21,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogetrela (95 % IZ od 24 % do 47 %; $p<0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja pri zamašenih, z infarktom povezanih arterijah. Ta koristni učinek se je pojavljal pri vseh prehodno opredeljenih podskupinah, vključno s skupinami, ki so bile oblikovane glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in vrsto uporabljenega fibrinolitičnega ali heparina.

V študijo COMMIT z 2x2 faktorsko raziskovalno zasnovo je bilo vključenih 45.852 bolnikov v 24 urah po nastopu simptomov, ki bi lahko kazali na miokardni infarkt, pri katerih so se hkrati pojavljale nenormalnosti na EKG, ki so to potrjevale (npr. elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta iz bolnišnice prejeli klopidogetrel (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo

(n=22.891), v kombinaciji z ASA (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kap ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov v starosti ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidogrel je pomembno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za kombinacijo ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek so opazili pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njih, zaznali pa so ga že po 24 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem odmerku in po ponavljajočih se peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidogrel hitro absorbira. Do povprečne največje koncentracije nespremenjenega klopidogrela v plazmi (približno 2,2–2,5 ng/ml po enem 75 mg peroralnem odmerku) je prišlo približno 45 minut po odmerjanju. Absorpcija je najmanj 50 %, ugotovljena na temelju presnovkov klopidogrela, ki se izločijo z urinom.

Porazdelitev

Klopidogrel in glavni krožeči (neaktivni) presnovek se *in vitro* reverzibilno vežeta na humane plazemske beljakovine (98 % oziroma 94 %). Pri vezavi *in vitro* ne prihaja do nasičenja v širokem območju koncentracij.

Presnavljanje

Klopidogrel se obsežno presnavlja v jetrih. Klopidogrel se *in vitro* in *in vivo* presnavlja po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka z esterazami in vodi v hidrolizo do neaktivnega derivata karboksilne kisline (85 % presnovkov v obtoku), pri drugi pa sodeluje več encimov citokroma P450. Klopidogrel se najprej presnovi v 2-oksoklopidogrel, ki je vmesni presnovek. Nadaljnje presnavljanje vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela ima za posledico nastanek aktivnega presnovka, tiolnega derivata klopidogrela. *In vitro* pri tej poti presnavljanja sodelujejo CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. *In vitro* izolirani aktivni tiolni presnovek se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptore in tako zavre agregacijo trombocitov.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ^{14}C -označenega klopidogrela se ga je pri ljudeh približno 50 % izločilo z urinom, približno 46 % pa z blatom v 120-urnem časovnem obdobju po odmerjanju. Po enem peroralnem odmerku 75 mg razpolovni čas klopidogrela znaša približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega (neaktivnega) krožečega presnovka je znašal 8 ur po enkratnem in večkratnem dajanju.

Farmakogenetika

Več polimorfni encimov CYP450 aktivira klopidogrel. CYP2C19 je vpleten tako pri nastajanju aktivnega presnovka kot vmesnega presnovka 2-oksoklopidogrela. Farmakokinetika aktivnega presnovka klopidogrela in njegovo protitrombocitno delovanje, kot je bilo merjeno s preskusi agregacije trombocitov *ex vivo*, se razlikuje glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19*1 ustreza polno funkcionalnemu presnavljanju, medtem ko alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 ustrezata zmanjšanemu presnavljanju. Alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 predstavljata 85 % alelov z zmanjšanim delovanjem pri belcih in 99 % pri Azijcih. Med drugimi aleli, povezanimi z zmanjšanim presnavljanjem, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, ki pa so v splošni populaciji manj pogosti. Objavljene pogostnosti običajnih fenotipov in genotipov CYP2C19 so navedene v razpredelnici spodaj.

Pogostnost fenotipov in genotipov CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	Belci (n=1356)	Črnci (n=966)	Kitajci (n=573)
Obsežno presnavljanje: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Srednje presnavljanje: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
Slabo presnavljanje: CYP2C19*2/*2, *2/*3, *3/*3	2	4	14

Do sedaj so vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogetrela ocenili pri 227 preiskovancih v 7 objavljenih študijah. Zmanjšano presnavljanje s CYP2C19 pri ljudeh s srednje in slabo izraženim presnavljanjem je po 300- ali 600-mg začetnem odmerku in 75-mg vzdrževalnem odmerku zmanjšalo vrednost C_{max} in AUC aktivnega presnovka za 30 do 50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku ima za posledico manjše zaviranje trombocitov ali večjo reaktivnost preostalih trombocitov. Do sedaj so o zmanjšani protitrombocitni odzivnosti na klopidogetrel v 21 opisanih študijah poročali pri ljudeh s srednje in slabo izraženim presnavljanjem, v katere je bilo vključenih 4.520 bolnikov. Relativna razlika kar se tiče protitrombocitnega odziva med genotipskima skupinama se med študijami spreminja glede na metodo, uporabljeno za oceno odziva, vendar je praviloma večja od 30 %.

Povezavo med genotipom CYP2C19 in izidom zdravljenja s klopidogetrelom so ocenjevali v 2 *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n = 465] in TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) ter 5 kohortnih študijah (skupni n = 6.489). V študiji CLARITY in v eni od kohortnih študij (n = 765; Trenk) se deleži srčnožilnih dogodkov po genotipu niso pomembno razlikovali. V študiji TRITON-TIMI 38 in 3 kohortnih študijah (n = 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) je bil pri bolnikih z zmanjšanim presnavljanjem (osebe s srednje in slabo izraženim presnavljanjem skupaj) večji delež srčnožilnih dogodkov (smrt, miokardni infarkt, možganska kap) ali tromboze na žilni opornici kot pri bolnikih z zelo izrazitim presnavljanjem. V peti kohortni študiji (n = 2.208; Simon) so večji delež dogodkov ugotovili samo pri osebah s slabo izraženim presnavljanjem.

Farmakogenetsko preverjanje lahko odkrije genotipe, povezane z variabilnostjo aktivnosti CYP2C19.

Mogoče je, da obstajajo tudi genetske različice drugih encimov CYP450, ki vplivajo na sposobnost tvorbe aktivnega presnovka klopidogetrela.

Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic

Po ponavljajočih se odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan, je bila pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) inhibicija z ADP sprožene agregacije trombocitov manjša (25 %) od tiste, opažene pri zdravih osebah. Vendar pa je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga ugotovili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetrela na dan. Poleg tega so vsi bolniki zdravljenje klinično dobro prenašali.

Okvara jeter

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

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki imajo za posledico srednje izrazito ali slabo presnavljanje s CYP2C19, se razlikuje glede na raso/etnično pripadnost (glejte Farmakogenetika). V literaturi je za azijske populacije na voljo malo podatkov za oceno kliničnih posledic genotipizacije tega CYP na kliničen izid dogodkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri zelo visokih odmerkih so pri podganah in pavijanih poročali tudi o slabem želodčnem prenašanju klopidogeta (gastritis, erozije v želodcu in/ali bruhanje).

Ni bilo dokazov o kancerogenem delovanju, ko so klopidogetl mišim dajali 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar predstavlja najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku ob prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan).

Klopidogetl so preskušali v številnih *in vitro* in *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidogetl nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni deloval teratogeno niti pri podganah niti pri kuncih. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidogetl povzročil blago upočasnitev razvoja mladičev. Specifične farmakokinetične študije, opravljene z radioaktivno označenim klopidogetlom, so pokazale, da se izhodna spojina ali njeni presnovki izločajo v mleko. Posledično ni mogoče izključiti neposrednega učinka (blaga toksičnost) ali posrednega učinka (neprijeten okus).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza

manitol

delno substituirana hidroksipropil celuloza

krospovidon

makrogol 6000

hidrogenirano ricinusovo olje

Obloga: (Opadry II Pink 32K14834)

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

triacetin

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 18 mesecev

Plastenka iz HDPE: 24 mesecev

Rok uporabnosti po odprtju pri plastenki iz HDPE s 1000 tabletami: 12 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Klopidogrel Pfizer 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC/ Aclarja/ Aluminija, ki vsebujejo 14, 28, 30, 50, 84, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet in v plastenkah iz HDPE z belim, neprozornim pokrovčkom iz polipropilena, ki vsebuje vrečico s silikagelom, v plastenki pa se nahaja 30 ali 1000 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-381/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.2.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.10.2010