

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Klopidogrel Belupo 75 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Klopidogrel Belupo 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg klopidogrela (kar ustreza 97,875 mg klopidogreljevega hidrogensulfata).

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 2,8 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo rožnate, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klopidogrel je indiciran pri odraslih za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri:

- bolnikov z miokardnim infarktom (od nekaj dni do manj kot 35 dni), ishemično kapjo (od 7 dni do manj kot 6 mesecev) ali dokazano periferno arterijsko boleznijo.
- bolnikov z akutnim koronarnim sindromom:
 - akutni koronarni sindrom brez elevacije ST spojnice (nestabilna angina ali miokardni infarkt brez Q zobca), vključno z bolniki, katerim je bil vstavljen stent po perkutani koronarni intervenciji, v kombinaciji z acetilsalicilno kislino.
 - akutni miokardni infarkt z elevacijo ST spojnice v kombinaciji z acetilsalicilno kislino pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili in so primerni za trombolitično zdravljenje.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

- Odrasli in starostniki

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 je treba začeti z enkratnim začetnim odmerkom 300 mg klopidogrela in nadaljevati s 75 mg enkrat na dan (s 75 mg do 325 mg acetilsalicilne kisline dnevno). Ker so bili veliki odmerki acetilsalicilno kislino povezani s povečanim tveganjem za pojav krvavitev, je priporočljivo, da odmerek acetilsalicilno kislino 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 acetilsalicilno kislino ter z uporabo trombolitikov ali brez njih. Pri bolnikih, ki so starejši od 75 let, je treba zdravljenje s klopido­grelom 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 klopido­grela in acetilsalicilno kislino, ki bi bilo daljše od štirih tednov, v tem okviru niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

▪ Farmakogenetika

Status počasne presnove s CYP2C19 je povezan z zmanjšanim odgovorom na klopido­grel. Optimalno shemo odmerjanja za osebe s počasnim presnavljanjem je treba še določiti (glejte poglavje 5.1).

▪ Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost uporabe klopido­grela pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni.

▪ 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 imajo lahko hemoragično diatezo, so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitev in hematološke motnje

Zaradi tveganja za pojav krvavitav in hematoloških neželenih učinkov je treba takoj preučiti potrebo po določanju števila krvnih celic in/ali drugih ustreznih preiskav, kadar se v obdobju zdravljenja pojavijo klinični simptomi, ki nakazujejo krvavitev (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih antitrombotikih je treba klopido­grel uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za povečano krvavitev zaradi poškodbe, kirurškega posega ali drugih patoloških stanj in pri bolnikih, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino, heparinom ali zaviralci glikoproteina IIb/IIIa ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) vključno z zaviralci COX-2. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi znakov krvavitve, vključno s prikrito krvavitvijo, zlasti prve tedne zdravljenja in/ali po invazivnih kardioloških postopkih ali kirurških posegih. Sočasno dajanje klopido­grela s peroralnimi antikoagulantni ni priporočljivo, ker lahko poveča jakost krvavitav (glejte poglavje 4.5).

Če ima bolnik predviden kirurški poseg in antitrombotični učinek začasno ni zaželen, je treba zdravljenje s klopido­grelom prenehati 7 dni pred kirurškim posegom. Bolniki morajo zdravnike in zobozdravnike obvestiti, da jemljejo klopido­grel, preden določijo termin za kakršen koli kirurški poseg in preden začnejo jemati katerokoli novo zdravilo. Klopido­grel podaljša čas krvavitve in ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih z lezijami, ki so nagnjene h krvavitvi (zlasti gastrointestinalne in intraokularne).

Bolnike je treba obvestiti, da je ob jemanju klopido­grela (samega ali v kombinaciji z acetilsalicilno

kislino) čas, potreben za zaustavitev krvavitve, lahko daljši kot ponavadi, in da morajo svojemu zdravniku poročati o kakršnikoli neobičajni krvavitvi (mesto ali trajanje).

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

O trombotični trombocitopenični purpuri (TTP) so po uporabi klopidogetela poročali zelo redko, včasih po kratki izpostavljenosti. Zanj je značilna trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, povezana bodisi z nevrološkimi spremembami, motnjo v delovanju ledvic ali povišano telesno temperaturo. TTP je potencialno usodno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje vključno s plazmaferezo.

Nedavna ishemična kap

Zaradi pomanjkanja podatkov, klopidogetela ne moremo priporočati v prvih 7 dneh po akutni ishemični kapi.

Citokrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: Na osnovi literaturnih podatkov so bolniki z genetsko zmanjšanim delovanjem CYP2C19 sistemskega manj izpostavljeni aktivnemu presnovku klopidogetela in se slabše odzivajo na antiagregacijsko zdravljenje, ter v splošnem doživijo več kardiovaskularnih dogodkov po miokardnem infarktu kot bolniki z normalnim delovanjem CYP2C19 (glejte poglavje 5.2).

Ker se klopidogetel do aktivnega presnovka presnavlja delno preko CYP2C19, lahko pričakujemo, da uporaba zdravil, ki zavirajo ta encim, vodi v zmanjšanje ravni aktivnega presnovka klopidogetela. Klinični pomen te interakcije ni znan. Kot previdnostni ukrep se je zato treba izogibati sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavje 4.5 za seznam zaviralcev CYP2C19, glejte tudi poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Terapevtske izkušnje s klopidogetelom so pri bolnikih z ledvično okvaro omejene. Zato je treba pri teh bolnikih klopidogetel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Izkušnje so omejene pri bolnikih z zmerno jetrno boleznijo, ki imajo lahko hemoragično diatezo. Zato je treba pri tej skupini bolnikov klopidogetel uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

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

Zdravilo Klopidogetel Belupo vsebuje hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant: sočasna uporaba klopidogetela in peroralnih antikoagulantov ni priporočljiva, ker lahko poveča intenzivnost krvavitve (glejte poglavje 4.4).

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

Acetilsalicilna kislina: Acetilsalicilna kislina ni spremenila s klopidogetelom dosežene inhibicije agregacije trombocitov, sprožene z ADP-jem, vendar je klopidogetel okrepil učinek acetilsalicilne kisline na s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov. Vseeno sočasna uporaba 500 mg acetilsalicilne kisline dvakrat na dan en dan ni pomembno povečala podaljšanja časa krvavitve, sprožene z jemanjem klopidogetela. Farmakodinamična interakcija med klopidogetelom in

acetilsalicilno kislino je možna in lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Zato je treba k sočasni uporabi pristopiti previdno (glejte poglavje 4.4). Vendar so klopidogetrel in acetilsalicilno kislino sočasno uporabljali do enega leta (glejte poglavje 5.1).

Heparin: v klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih osebah, uporaba klopidogetrela ni imela za posledico spremembe odmerka heparina ali spremembe učinka heparina na koagulacijo. Sočasna uporaba heparina ni imela nobenega vpliva na zaviranje agregacije trombocitov, sproženo s klopidogetrelom. Farmakodinamična interakcija med klopidogetrelom in heparinom je možna in vodi do povečanega tveganja za pojav krvavitev. 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. Incidenca klinično pomembnih krvavitev je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri uporabi trombolitikov in heparina sočasno z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.8).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR): v klinični študiji, ki je bila izvedena pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba klopidogetrela in naproksena povečala prikrito izgubo krvi iz prebavil. Vendar pa je zaradi pomanjkanja študij o interakcijah z drugimi NSAR danes nejasno, ali povečano tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve obstaja pri vseh NSAR. Zaradi tega je treba NSAID, vključno s COX2 inhibitorji, in klopidogetrel sočasno uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili: ker se klopidogetrel do aktivnega presnovka presnavlja delno preko CYP2C19, lahko pričakujemo, da uporaba zdravil, ki zavirajo ta encim, vodi v zmanjšanje ravni aktivnega presnovka klopidogetrela. Klinični pomen interakcije ni znan. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo CYP2C19 (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19, vključujejo omeprazol in esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, moklobemid, vorikonazol, flukonazol, tiklopidin, ciprofloksacin, cimetidin, karbamazepin, okskarbazepin in kloramfenikol.

Zaviralci protonske črpalke: v navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali bodisi klopidogetrel sam (začetni odmerek 300 mg in potem 75 mg/dan) bodisi z omeprazolom (80 mg hkrati s klopidogetrelom). Če sta bila klopidogetrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogetrela zmanjšala za 45 % (1. dan) oz. 40 % (5. dan). Če sta bila klopidogetrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je povprečno zavrtje agregacije trombocitov (IPA) s 5 μ M ADP zmanjšalo za 39 % (24 ur) oz. 21 % (5. dan). Druga študija je pokazala, da uporaba klopidogetrela in omeprazola v presledku 12 ur ne prepreči njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica inhibicije CYP2C19 z omeprazolom. Pričakovati je mogoče, da ima podobno medsebojno delovanje s klopidogetrelom tudi esomeprazol.

V opazovalnih in kliničnih študijah so poročali o razhajajočih podatkih glede kliničnih posledic tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje srčnožilne dogodke. Zaradi previdnosti se je treba izogniti sočasni uporabi omeprazola ali esomeprazola (glejte poglavje 4.4). Zanesljivih podatkov o farmakodinamskem medsebojnem delovanju klopidogetrela in drugih zaviralcev protonske črpalke ni.

Ni dokazov, da bi druga zdravila, ki zmanjšujejo količino želodčne kisline, kot so zaviralci H₂ (razen cimetidina, ki je CYP2C19 inhibitor) ali antacidi, vplivali na antiagregacijsko sposobnost klopidogetrela.

Druga zdravila: Da bi proučili potencial za farmakodinamične in farmakokinetične interakcije, so bile izvedene številne druge klinične študije s klopidogetrelom in drugimi sočasno uporabljanimi zdravili. Pri sočasni uporabi klopidogetrela z atenololom, nifedipinom, ali z obema - atenololom in nifedipinom - niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih interakcij.

Poleg tega na farmakodinamično aktivnost klopidogetrela ni pomembno vplivala sočasna uporaba fenobarbitala ali estrogena.

Farmakokinetika digoksina ali teofilina ob sočasni uporabi klopidogetrela ni bila spremenjena. Antacidi niso spremenili obsega absorpcije klopidogetrela.

Podatki iz študij s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da lahko karboksilni kislini presnovek klopidogetrela zavira aktivnost citokroma P450 2C9. To lahko potencialno vodi do povečanja plazemskih ravni zdravil, kot so fenitoin in tolbutamid ter NSAR, ki se presnavljajo s citokromom P450 2C9. Podatki študije CAPRIE kažejo, da se lahko fenitoin in tolbutamid varno uporabljata sočasno s klopidogetrelom.

Razen zgoraj navedenih podatkov o specifičnih interakcijah z zdravili, študij o interakcijah klopidogetrela z nekaterimi drugimi zdravili, ki jih bolniki z aterotrombotično boleznijo pogosto uporabljajo, niso izvedli. Vendar pa so bolniki, ki so bili vključeni v klinična preskušanja klopidogetrela, sočasno prejemali različna zdravila, vključno z diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze, kalcijevimi antagonisti, učinkovinami za zmanjševanje ravni holesterola, koronarnimi vazodilatatorji, antidiabetiki (vključno z inzulinom), antiepileptičnimi učinkovinami in antagonisti glikoproteina IIb/IIIa - brez dokazov o klinično pomembnih neželenih interakcijah.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ker kliničnih podatkov o izpostavljenosti klopidogetrelu med nosečnostjo ni, je kot previdnostni ukrep zaželeno, da se klopidogetrela v nosečnosti 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 klopidogetrel pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se klopidogetrel izloča v mleko. Iz previdnostnih razlogov naj se z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Klopidogetrel Belupo ne nadaljuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Klopidogetrel Belupo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Varnost klopidogetrela 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, zabeleženi v študijah CAPRIE, CURE, CLARITY in COMMIT, so predstavljeni spodaj. V celoti je bil klopidogetrel v odmerku 75 mg/dan v študiji CAPRIE, primerljiv z acetilsalicilno kislino v odmerku 325 mg/dan, ne glede na starost, spol ali raso. Poleg neželenih učinkov v kliničnih študijah so bili neželeni učinki prijavljeni tudi spontano.

Krvavitve so bile najpogostejše opisan učinek tako v kliničnih študijah kot v obdobju trženja zdravila, kjer so se najpogostejše pojavile prvi mesec zdravljenja.

V študiji CAPRIE je bila pri bolnikih, zdravljenih bodisi s klopidogetrelom ali acetilsalicilno kislino, celokupna pojavnost kakršnihkoli krvavitev 9,3 %. Pojavnost hujših primerov je bila 1,4 % za klopidogetrel in 1,6 % za acetilsalicilno kislino.

V študiji CURE je bil delež dogodkov z velikimi krvavitvami za klopido­gre­l + acetilsalicilna kislina odvisen od odmerka acetilsalicilne kisline (< 100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), kakor tudi delež dogodkov z velikimi krvavitvami za placebo + acetilsalicilna kislina (< 100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Tveganje za krvavitev (življenje ogrožajoče, velike, manjše, druge) se je zmanjševalo med preskušanjem: 0-1 mesec (klopido­gre­l: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 meseci (klopido­gre­l: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 mesecev (klopido­gre­l: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 mesecev (klopido­gre­l: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 mesecev (klopido­gre­l: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Število velikih krvavitev s klopido­gre­lom + acetilsalicilna kislina ni bilo prekoračeno v 7 dneh po koronarni premostitveni operaciji pri bolnikih, ki so prenehali z zdravljenjem več kot 5 dni pred kirurškim posegom (4,4 % klopido­gre­l + acetilsalicilna kislina proti 5,3 % placebo + acetilsalicilna kislina). Pri bolnikih, ki so ostali na zdravljenju do 5 dni pred koronarno premostitveno operacijo, je bil delež dogodkov 9,6 % za klopido­gre­l + acetilsalicilna kislina in 6,3 % za placebo + acetilsalicilna kislina.

V študiji CLARITY je v skupini s klopido­gre­lom + acetilsalicilna kislina prišlo do splošnega povečanja krvavitev (17,4 %) v primerjavi s skupino s placebom + acetilsalicilna kislina (12,9 %). Pojavnost večjih krvavitev je bila v obeh skupinah podobna (1,3 % v skupini s klopido­gre­lom + acetilsalicilna kislina ter 1,1 % v skupini s placebom + acetilsalicilna kislina). To je veljalo za vse podskupine bolnikov, opredeljene z določenimi izhodišnimi značilnostmi in tipom fibrinolitичnega ali heparinskega zdravljenja.

V študiji COMMIT je bil celotni delež večjih necerebralnih krvavitev ali cerebralnih krvavitev nizek in podoben v obeh skupinah (0,6 % v skupini s klopido­gre­lom + acetilsalicilna kislina ter 0,5 % v skupini s placebom + acetilsalicilna kislina).

Neželene reakcije, zabeležene v kliničnih študijah ali poročane spontano, so našte­te v spodnji razpredelnici. Njihova pogostnost je navedena z upoštevanjem naslednjega dogovora: pogosti ($\geq 1/100$, < 1/10), občasni ($\geq 1/1.000$, < 1/100), redki ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000). V vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, levkopenija, eozinofilija	nevtropenija, vključno s hudo nevtropenijo	trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (glejte poglavje 4.4), aplastična anemija, pancitopenija, agranulocitoza, huda trombocitopenija, granulocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema				serumska bolezen, anafilaktoidne reakcije
Psihiatrične motnje				halucinacije, zmedenost
Bolezni živčevja		intrakranialna krvavitve (opisanih je bilo nekaj primerov s smrtnim izidom), glavobol, parestezije, omotica		motnje okušanja

Očesne bolezni		krvavitve v očesu (veznica, oko, mrežnica)		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Žilne bolezni	hematom			resne krvavitve, krvavitev operacijske rane, vaskulitis, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa			krvavitve v dihalih (hemoptiza, pljučna krvavitve), bronhospazem, intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	krvavitev v prebavila, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija	želodčna razjeda in razjeda na dvanajstniku, gastritis, bruhanje, slabost, zaprtje, flatulenca	retroperitone- alna krvavitve	krvavitev v prebavila in retroperitonealna krvavitve s smrtnim izidom, pankreatitis, kolitis (vključno z ulceroznim ali limfocitnim kolitisom), stomatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				akutna odpoved jeter, hepatitis, nenormalni testi jetne funkcije
Bolezni kože in podkožja	modrice	izpuščaj, srbenje, kožne krvavitve (purpura)		bulozen dermatitis (toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem), angioedem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, urtikarija, ekcem, lichen planus
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				mišično-skeletne krvavitve (hemartroza), artritis, artralgijska, mialgijska
Bolezni sečil		hematurija		glomerulonefritis, zvišanje ravni kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	krvavitve na mestu vboda			povišana telesna temperatura
Preiskave		podaljšan čas krvavitve, zmanjšano število nevtrofilcev, zmanjšano število trombocitov		

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki klopidogetra lahko podaljšajo čas krvavitve in posledično povzročijo zaplete s krvavitvijo. V primeru opaženih krvavitev je potrebno razmisliti o uvedbi ustreznega zdravljenja. Antidot farmakološkemu delovanju klopidogetra ni znan. Če je potrebno takojšnje korigiranje podaljšane časa krvavitve, lahko s transfuzijo trombocitov dosežemo nasprotni učinek klopidogetra.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Klopidogetel je predzdravilo, katerega eden izmed presnovkov zavira agregacijo trombocitov. Za nastanek aktivnega presnovka, ki zavira agregacijo trombocitov, se mora klopidogetel presnoviti preko CYP450 encimov. Aktivni presnovek klopidogetra selektivno zavira vezavo adenozin difosfata (ADP) na njegov trombocitni P2Y₁₂ receptor in posledično zavre z ADP posredovano aktivacijo kompleksa glikoproteina GP IIb/IIIa, s čimer zavre agregacijo trombocitov. Zaradi ireverzibilne vezave so trombociti, ki so bili izpostavljeni klopidogetlu, v preostanku svoje življenjske dobe (približno 7-10 dni) prizadeti in ponovna vzpostavitev normalnega delovanja trombocitov se pojavlja s hitrostjo, ki je v skladu s premeno trombocitov. Agregacija trombocitov, ki je sprožena z agonisti, razen ADP, je ravno tako zavrtja z blokado povečane aktivacije trombocitov s sproščenim ADP.

Ker aktivni presnovek nastaja preko encimov CYP450, od katerih so nekateri polimorfni ali pa jih zavirajo druga zdravila, pri vseh bolnikih ne bo prišlo do ustreznega zavrtja trombocitov.

Ponavljajoči se odmerki po 75 mg na dan so pomembno zavrtli z ADP sproženo agregacijo trombocitov od prvega dne, kar se je progresivno povečevalo in doseglo stanje dinamičnega ravnovesja med 3. in 7. dnem. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila povprečno opažena raven zaviranja z odmerkom 75 mg na dan med 40 % in 60 %. Agregacija trombocitov in čas krvavitve sta se postopoma vrnila na izhodiščno vrednost, v splošnem v 5 dneh po prenehanju zdravljenja.

Varnost in učinkovitost klopidogetra so ovrednotili v 4 dvojno slepih študijah, v katere je bilo vključenih več kot 80.000 bolnikov: študija CAPRIE je obsegala primerjavo klopidogetra in acetilsalicilne kisline, v študijah CURE, CLARITY in COMMIT pa so primerjali klopidogetel s placebom; oboje pa so bolniki dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino in drugim standardnim zdravljenjem.

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

Študija CAPRIE je vključevala 19.185 bolnikov z aterotrombozo, ki se je odrazila z nedavnim miokardnim infarktom (<35 dni), nedavno ishemično kapjo (med 7 dni in 6 meseci) ali razvito periferno arterijsko boleznijo (PAD). Bolniki so bili naključno razdeljeni v skupine, ki so prejemale klopidogetel 75 mg/dan ali acetilsalicilno kislino 325 mg/dan, spremljali so jih od 1 do 3 let. V podskupini z miokardnim infarktom je večina bolnikov prejemale acetilsalicilno kislino prvih nekaj dni po akutnem miokardnem infarktu.

Klopidogetel je v primerjavi z acetilsalicilno kislino značilno zmanjšal incidenco novih ishemičnih dogodkov (sestavljen opazovani dogodek miokardni infarkt, ishemična kap in žilna smrt). Pri analizi vključenih bolnikov so v skupini, ki je prejemale klopidogetel opazili 939 dogodkov in v skupini, ki je prejemale acetilsalicilno kislino, 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 na vsakih 1.000 bolnikov, zdravljenih 2 leti, pri dodatnih 10 [IZ: 0 do 20] bolnikih. Analiza skupne umrljivosti

kot sekundarnega opazovanega dogodka ni pokazala pomembne razlike med klopidogetrelom (5,8 %) in acetilsalicilno kislino (6,0 %).

Pri analizi podskupin glede na vključitveni pogoj (miokardni infarkt, ishemična kap in PAD-periferna arterijska bolezen) je videti najmočnejšo korist (doseganje statistične značilnosti 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 šibkejšo (ni bila značilno različna od acetilsalicilne kisline) 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 sicer slabši, vendar se statistično ni razlikoval od acetilsalicilne kisline (zmanjšanje RT= -4,0 %; IZ: -22,5 do 11,7 [$p=0,639$]). Razen tega analiza podskupin glede na starost nakazuje, da so koristi klopidogetrela pri bolnikih, starejših od 75 let, manjše od tistih, ki so jih opazili pri bolnikih ≤ 75 let.

Ker študija CAPRIE ni bila načrtovana za oceno 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 ali miokardni infarkt brez Q zobca) do 24 ur po zadnji epizodi bolečine v prsih ali simptomih, konsistentnih z ishemijo. Bolniki so morali imeti bodisi spremembe elektrokardiograma (EKG), združljive z novo ishemijo, ali povišane ravni srčnih encimov ali troponin I ali T na najmanj dvakratno zgornjo mejo normalnega. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela klopidogetrel (začetni odmerek 300 mg, nato 75 mg/dan, $n=6.259$) ali skupino, ki je prejela placebo ($n=6.303$), oboje v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (75-325 mg enkrat na dan) in drugim standardnim zdravljenjem. Bolniki so bili zdravljeni do enega leta. V študiji CURE je bilo 823 (6,6 %) bolnikov sočasno na zdravljenju z antagonist receptorjev glikoproteinov IIb/IIIa. Heparine so uporabljali pri več kot 90 % bolnikov, sočasno zdravljenje s heparini ni pomembno vplivalo na relativno razmerje krvavitev med klopidogetrelom in placebom.

Število bolnikov s primarnim opazovanim dogodkom [srčnožilna (SŽ) smrt, miokardni infarkt (MI) ali kap] je bilo 582 (9,3 %) v skupini, zdravljeni s klopidogetrelom, in 719 (11,4 %) v skupini, ki je prejela placebo, to je 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 %, če je bila izvedena premostitvena operacija koronarnih arterij (CABG). Nove srčnožilne dogodke (primarni opazovani dogodek) so preprečili z zmanjšanjem relativnega tveganja: 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 intervali študije. Tako se pri zdravljenju več kot 3 mesece opažena korist v skupini, ki je prejela klopidogetrel + acetilsalicilno kislino, ni nadalje povečevala, medtem ko je tveganje za krvavitev 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 inhibitorji glikoproteinov IIb/IIIa (zmanjšanje RT =18,2 %; IZ: 6,5 %, 28,3 %).

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

Rezultati, pridobljeni pri populacijah z različnimi karakteristikami (npr. nestabilna angina, MI brez Q zobca, visoka do nizka raven tveganja, sladkorna bolezen, potreba po revaskularizaciji, spol, starost, itd), so skladni z rezultati primarne analize. Zlasti *post hoc* analiza podatkov 2.172 bolnikov (17 % celotne populacije CURE), ki so jim namestili žilno opornico (Stent-CURE), je ob klopidogetu v primerjavi s placebom pokazala značilno, 26,2 % zmanjšanje RT za sestavljen primarni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap) in tudi značilno, 23,9 % zmanjšanje RT za drug sestavljen primarni opazovani dogodek (srčnožilna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali neodzivna ishemija). Poleg tega varnostni profil klopidogeta v tej podskupini bolnikov ni bil skrb zbujajoč. Rezultati te podskupine so skladni s celotnimi rezultati preskušanja.

Koristi, ki so jih opazili pri uporabi klopidogeta, so bile neodvisne od uporabe drugih zdravil, ki se jih uporablja akutno in dalj časa (kot so heparin /nizkomolekularni heparin, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, učinkovine za zmanjševanje ravni lipidov, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci angiotenzinske konvertaze). Učinkovitost klopidogeta so opazili neodvisno od odmerka acetilsalicilne kisline (75-325 mg enkrat na dan).

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom z elevacijo ST spojnice sta bili varnost in učinkovitost klopidogeta vrednoteni v dveh randomiziranih, s placebom kontroliranih, 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 klopidoget (300 mg začetni odmerek, nato pa 75 mg na dan, $n=1.752$) ali placebo ($n=1.739$), oboje v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (150 mg do 325 mg kot začetni odmerek, nato 75 mg do 162 mg na dan) in fibrinolitičnim sredstvom in po potrebi s heparinom. Bolnike so spremljali 30 dni. Primarni opazovani dogodek je bil navzočnost kompozicije (zaradi infarkta zamašene arterije) na angiogramu pred odpustom ali smrt ali ponovni miokardni infarkt pred koronarno angiografijo. Pri bolnikih, pri katerih ni bila opravljena angiografija, sta bila primarna opazovana dogodka smrt ali ponovni miokardni infarkt do 8. dneva oziroma do odpusta. Populacijo bolnikov je sestavljalo 19,7 % žensk in 29,2 % bolnikov v starosti ≥ 65 let. Skupno 99,7 % bolnikov je dobivalo fibrinolitike (fibrinsko specifične: 68,7 %, nefibrinsko specifične: 31,1 %), 89,5 % heparin, 78,7 % zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, 54,7 % zaviralce angiotenzinske konvertaze in 63 % statine.

Primarni opazovani dogodek je bil opažen pri 15,0 % bolnikov v skupini s klopidogetom in 21,7 % bolnikov v skupini s placebom, kar predstavlja absolutno zmanjšanje za 6,7 % in 36 % zmanjšanje verjetnosti v prid klopidogeta (95% IZ od 24 % do 47 %; $p<0,001$) v glavnem zaradi zmanjšanja pojavnosti zaradi infarkta zamašenih arterij. Ta koristen učinek se je pojavljal v vseh podskupinah, ki so bile predhodno opredeljene glede na bolnikovo starost ali spol, mesto infarkta in tip uporabljenega fibrinolitika 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 in z neustreznim EKG, ki bi to potrjeval (elevacija ST spojnice, depresija ST spojnice ali levokračni blok). Bolniki so 28 dni oziroma do odpusta dobivali klopidoget (75 mg na dan, $n=22.961$) ali placebo ($n=22.891$) v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (162 mg na dan). Sestavljeni opazovani dogodki so bili smrt zaradi kateregakoli vzroka ali prvi pojav ponovnega infarkta, kapi ali smrt. Populacijo bolnikov je sestavljalo 27,8 % žensk, 58,4 % bolnikov s starostjo ≥ 60 let (26 % ≥ 70 let) in 54,5 % bolnikov, ki so dobivali fibrinolitike.

Klopidoget je značilno zmanjšal relativno tveganje za smrt zaradi kateregakoli vzroka za 7 % ($p=0,029$) in relativno tveganje za ponovni infarkt, kap ali smrt za 9 % ($p=0,002$), kar je predstavljalo absolutno zmanjšanje za 0,5 % oziroma 0,9 %. Ta koristen učinek se je pojavil pri vseh starostih, obeh spolih in ob jemanju fibrinolitikov ali brez njih, opažen pa je bil že po 24 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem in večkratnih peroralnih odmerkih 75 mg na dan se klopidoget hitro absorbira. Povprečne največje plazemske koncentracije nespremenjenega klopidogeta (približno 2,2-2,5 ng/ml po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg) so se pojavile približno 45 minut po zaužitju odmerka. Absorpcija je najmanj 50 %, določeno na podlagi presnovkov klopidogeta, izločenih z urinom.

Porazdelitev

98 % klopidogeta in 94 % glavnega krožečega (neaktivnega) presnovka se *in vitro* reverzibilno veže na beljakovine v človeški plazmi. Pri vezavi *in vitro* v širokem razponu koncentracij ne pride do nasičenja.

Presnova

Klopidoget se obsežno presnavlja v jetrih.

In vitro in *in vivo* se klopidoget presnavlja po dveh glavnih presnovnih poteh: ena poteka preko esteraz in vodi v hidrolizo do neaktivnega derivata karboksilne kisline (85 % presnovkov v obtoku), druga poteka preko citokromov P450. Klopidoget se najprej presnovi v vmesni presnovek, 2-okso-klopidoget. Nadaljnja presnova vmesnega presnovka, 2-okso-klopidogeta, vodi v nastanek aktivnega presnovka, tiolnega derivata klopidogeta. *In vitro* ta presnovna pot poteka preko CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 in CYP2B6. Učinkoviti tiolni presnovek, ki so ga izolirali *in vitro*, se hitro in ireverzibilno veže na trombocitne receptore ter tako zavira agregacijo trombocitov.

Izločanje

Po peroralnem odmerku s ¹⁴C-označenega klopidogeta pri človeku se ga je 120 ur po zaužitju približno 50 % izločilo z urinom in približno 46 % z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg je razpolovni čas izločanja klopidogeta približno 6 ur. Razpolovni čas izločanja glavnega presnovka v obtoku je po enkratnem in po večkratnem dajanju znašal 8 ur.

Farmakogenetika

Različni polimorfni izoencimi CYP450 aktivirajo klopidoget. CYP2C19 je vpleten tako v tvorbo aktivnega presnovka kot v nastanek vmesnega presnovka, 2-okso-klopidogeta. Farmakokinetika in antitrombocitno delovanje aktivnega presnovka, merjena z *ex vivo* analizo agregacije trombocitov, se razlikujeta glede na genotip CYP2C19. Alel CYP2C19*1 ustreza polno delujoči presnovi, alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 pa ustrezata zmanjšani presnovi. Alela CYP2C19*2 in CYP2C19*3 predstavljata 85 % alelov z zmanjšano presnovo pri belcih in 99 % pri Azijcih. Drugi, z zmanjšano presnovo povezani aleli, so CYP2C19*4, *5, *6, *7 in *8, a so v splošni populaciji manj pogosti. Objavljene pogostnosti za pogoste fenotipe in genotipe CYP2C19 so našteje v spodnji razpredelnici.

Pogostnost fenotipa in genotipa CYP2C19

	Pogostnost (%)		
	belci (n=1356)	črnci (n=966)	Kitajci (n=573)
dobra presnova: CYP2C19*1/*1	74	66	38
zmerna presnova: CYP2C19*1/*2 ali *1/*3	26	29	50
slaba presnova: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ali *3/*3	2	4	14

Do sedaj je bil vpliv genotipa CYP2C19 na farmakokinetiko aktivnega presnovka klopidogetrela ovrednoten pri 227 osebah v sedmih objavljenih študijah. Zmanjšana presnova CYP2C19 pri osebah s zmernim ali slabim presnavljanjem je po 300 mg ali 600 mg začetnem odmerku in 75 mg vzdrževalnem odmerku vodila v zmanjšanje C_{max} in AUC za 30-50 %. Manjša izpostavljenost aktivnemu presnovku vodi v slabše zaviranje agregacije trombocitov ali v večjo rezidualno aktivnost trombocitov. Do sedaj so zmanjšan antiagregacijski odziv na klopidogetrel opisali pri osebah s zmernim in slabim presnavljanjem v 21 objavljenih študijah, ki so vključevale 4.520 oseb. Relativna razlika v antiagregacijskem odzivu posameznih genotipov med posameznimi študijami je različna, odvisno od metode vrednotenja odziva, značilno pa je večja od 30 %.

Povezava med genotipom CYP2C19 in rezultatom zdravljenja s klopidogetrelom je bila ovrednotena v dveh *post hoc* analizah kliničnih preskušanj (podštudiji CLARITY [n=465] in TRITONTIMI 38 [n=1.477]) in 5 kohortnih študijah (skupno n=6.489). V CLARITY in eni od kohortnih študij (n=765; Trenk) se stopnje srčnožilnih dogodkov glede na genotip niso značilno razlikovale. V TRITONTIMI 38 in v treh kohortnih študijah (n= 3.516; Collet, Sibbing, Giusti) so imeli bolniki s statusom slabšega presnavljanja (skupaj osebe z zmernim in slabim presnavljanjem) v primerjavi z osebami, ki so klopidogetrel presnavljale hitro, več srčnožilnih dogodkov (smrti, miokardnega infarkta in kapi) ali tromboze žilne opornice. V peti kohortni študiji (n=2.208; Simon) so večjo stopnjo dogodkov opazili le pri osebah s slabim presnavljanjem.

Farmakogenetsko testiranje lahko identificira genotipe, povezane s spremenljivostjo aktivnosti CYP2C19.

Možne so tudi genetske različice drugih CYP450 izoencimov, 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 večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan je bilo pri osebah s hudo ledvično boleznijo (očistek kreatinina 5 do 15 ml/min) zaviranje z ADP sprožene agregacije trombocitov manjše (25 %) od tistega, opaženega pri zdravih osebah, vendar je bilo podaljšanje časa krvavitve podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah, ki so prejemale 75 mg klopidogetrela na dan. Poleg tega je bilo klinično prenašanje dobro pri vseh bolnikih.

Okvara jeter

Po večkratnih odmerkih 75 mg klopidogetrela na dan 10 dni pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bilo zaviranje z ADP inducirane agregacije trombocitov podobno, kot so ga opazili pri zdravih osebah.

Tudi povprečno podaljšanje časa krvavitve med obema skupinama je bilo primerljivo.

Rasa

Prevalenca alelov CYP2C19, ki vodijo v zmerno in slabo presnavljanje, je različna glede na raso/etnično pripadnost (glejte poglavje Farmakogenetika). Iz literature so za oceno kliničnega pomena genotipizacije tega CYP na dogodke kliničnega izida na voljo maloštevilni podatki o azijski populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah pri podganah in pavijanih so bile jetrne spremembe najpogostejše opaženi učinek. Pojavile so se pri odmerkih, ki predstavljajo najmanj 25-kratno izpostavljenost kot pri človeku, ki prejema klinični odmerek 75 mg/dan, in so bile posledica učinka na jetrne presnovne encime. Ob prejetanju terapevtskih odmerkov klopidozola pri ljudeh niso opazili nobenega učinka na presnovne encime.

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

Pri dajanju klopidozola mišim 78 tednov in podganam 104 tedne v odmerkih do 77 mg/kg na dan (kar ustreza najmanj 25-krat večjo izpostavljenost kot pri človeku, ob prejetanju kliničnega odmerka 75 mg/dan) ni bilo dokazov o kancerogenem učinku.

Klopidozol so preizkušali v številnih *in vitro* ter *in vivo* študijah genotoksičnosti in ni pokazal nobenega genotoksičnega učinka.

Ugotovili so, da klopidozol nima vpliva na plodnost podganjih samcev in samic in ni teratogen niti za podgane ali kunce. Ko so ga dajali doječim podganam, je klopidozol povzročil blago zakasnitev razvoja mladičev. Specifične farmakokinetične študije, izvedene z radioaktivno označenim klopidozola, 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:

hidroksipropilceluloza (E463)
manitol 400 (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
makrogol 6000
hidrogenirano ricinusovo olje

Obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti v kartonasti škatli s po 28 ali 84 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-802/11 (28 tablet)

5363-I-803/11 (84 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19.04.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.1.2011