Saskaņots ZVA 28.04.2011.

ZĀĻU APRAKSTS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

Plavocorin 75 mg apvalkotās tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 75 mg klopidogrela (hidrogēnsulfāta formā) (*Clopidogrel*).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sārtas, apaļas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē ir uzraksts $\frac{\text{'SZ'}}{75}$, bet otrā pusē uzrakstu nav.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Klopidogrela lietošana indicēta aterotrombotisku traucējumu profilaksei pieaugušiem:

- pacientiem, kam ir miokarda infarkts (dažas dienas līdz ne vairāk par 35 dienām ilgi), išēmisks insults (7 dienas līdz mazāk par 6 mēnešiem ilgi) vai perifēro artēriju slimība;

  Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

4.2 Devas un lietošana veids

- Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Klopidogrels jālieto pa 75 mg dienā vienā reizē kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

- Farmakoģenētiskā ietekme
  Vājš CYP2C19 metabolisms saistīts ar pavājinātu atbildes reakciju pret klopidogrelu. Optimāla deva cilvēkiem ar vāju metabolismu vēl nav noteikta (skatīt apakšpunktu 5.2).

  Ja deva izlaista
  mazāk nekā 12 stundu laikā pēc parastā laika: pacientiem nekavējoties jāieņem deva un pēc tam nākamā deva jālieto parastajā laikā;
  pēc vairāk nekā 12 stundām: pacientiem nākamā deva jāieņem parastajā laikā, un nav atļauts dubultot devu.

- Bērni
  Nav informācijas par klopidogrela lietošanas drošību un efektivitāti bērniem un pusaudžiem.

- Nieru darbības traucējumi
  Terapeitiskas lietošanas pieredze pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 4.4).

- Aknu darbības traucējumi
  Terapeitiskas lietošanas pieredze pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību un hemorāģiskās diatēzes rašanās iespēju ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Aktīva patoloģiska asiņošana, piemēram, peptiska čūla vai intrakraniāla hemorāģija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā pastāv asiņošanas un nevēlamu hematoloģisku blakusparādību risks, gadījumos, kad terapijas laikā rodas klīniskie simptomi, kas liecina par asiņošanu, ātri jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un/vai citi piemēroti izmeklējumi (skatīt apakšpunktu 4.8). Klopidogrels tāpat kā citi antiagreganti piesardzīgi jālieto pacientiem ar palielinātu asiņošanas risku pēc traumas, ķirurģiskas operācijas vai citu patoloģisku stāvokļu gadījumā, kā arī pacientiem, kam tiek veikta terapija ar ASS, heparīnu, IIb/IIIa glikoproteīna inhibitoriem vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, tai skaitā Cox-2 inhibitoriem. Pacientiem rūpīgi jāuzrauga jebkādas asiņošanas, tai skaitā slēptas asiņošanas, izpausmes, īpaši terapijas pirmajās nedēļās un/vai pēc invazīvas kardiālas procedūras vai operācijas. Klopidogrela lietošana vienlaikus ar perorāliem antikoagulantiem nav ieteicama, jo var palielināties asiņošanas intensitāte (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ja pacientam plānots veikts plānveida ķirurģisku operāciju un antitrombocitārā ietekme šai laikā nav vēlama, klopidogrela lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas. Pirms ķirurģiskas operācijas plānošanas vai jaunu zāļu lietošanas sākšanas pacientam jāinformē ārsti un zobārsti par klopidogrela lietošanu. Klopidogrels pagarina asinsteces laiku, tādēļ tas piesardzīgi jālieto pacientiem, kam ir bojājumi ar noslieci uz asiņošanu (īpaši kuņģa un zarnu traktā un intraokulāri).

Pacienti jāinformē, ka klopidogrela (monoterapijas vai kombinētas terapijas ar ASS) lietošanas laikā var būt nepieciešams ilgāks laiks, lai asiņošana apstātos, un ka par jebkādu neparastu asiņošanu (vieta vai ilgums) viņiem jāinformē ārsts.

Trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP)
Ļoti retos gadījumos pēc klopidogrela lietošanas, dažkārt pat pēc īsas kopējās tā iedarbības, ziņots par trombotisku trombocitopēnisko purpuru (TTP). Tai raksturīga trombocitopēnija un mikroangiopātiska hemolītiskā anēmija, kas saistīta ar neiroloģiskiem traucējumiem, nieru disfunkciju vai drudzi. TTP ir potenciāli letāla saslimšana, tādēļ tās gadījumā strauji jāsāk ārstēšana, tostarp plazmaferēze.

Nesen pārciests išēmisks insults
Tā kā nav informācijas, klopidogrela lietošanu nevar ieteikt pirmo 7 dienu laikā pēc akūta išēmiska insulta.

Citohroms P450 2C19 (CYP2C19)
Farmakoģenētika: pamatojoties uz literatūrā esošiem datiem, pacientiem ar ģenētiski mazinātu CYP2C19 darbību klopidogrela aktīvā metabolīta kopējā sistēmiskā iedarbība ir mazāka, bet antitrombocitārā reakcija – vājāka, tādēļ šādiem pacientiem pēc miokarda infarkta biežāk rodas kardiovaskulāras komplikācijas nekā pacientiem ar normālu CYP2C19 darbību (skatīt apakšpunktu 5.2).

Tā kā klopidogrelu par aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, sagaidāms, ka šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana mazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nav ieteicama lietošana vienlaikus ar zālēm, kas inhibē CYP2C19 (CYP2C19 inhibitoru sarakstu skatīt apakšpunktā 4.5, skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi
Terapeitiskas klopidogrela lietošanas pieredze pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ierobežota. Tādēļ šādiem pacientiem klopidogrels jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu darbības traucējumi
Pieredze par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un hemorāģiskās diatēzes iespēju ir ierobežota. Tādēļ šai pacientu grupā klopidogrels jālieto piesardzīgi (skatīt apakšpunktu 4.2).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorālie antikoagulanti:
klopidogrela lietošana vienlaikus ar perorāliem antikoagulantiem nav ieteicama, jo asiņošana var kļūt intensīvāka (skatīt apakšpunktu 4.4).

IIb/IIIa glikoproteīna inhibitori: klopidogrels piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus lieto IIb/IIIa glikoproteīna inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.4).

Acetilsalicilskābe (ASS): ASS neietekmēja klopidogrela pastarpināto ADF ierosinātās trombocītu agregācijas inhibēšanu, bet klopidogrels pastiprināja ASS ietekmi uz kolagēna ierosināto trombocītu agregāciju. Taču lietošana vienlaikus ar 500 mg ASS divas reizes dienā vienu dienu nozīmīgi nepalielināja klopidogrela lietošanas ierosināto asinsteces laika pagarināšanos. Iespējama klopidogrela un acetilsalicilskābes farmakodinamiska mijiedarbība, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.4). Taču klopidogrela un ASS kombinācija lietota līdz vienam gadam ilgi (skatīt apakšpunktu 5.1).

Heparīns: klīniskā pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, klopidogrela lietošanas dēļ nevajadzēja mainīt heparīna devu, un tā nemainīja heparīna ietekmi uz asinsreci. Lietošanai vienlaikus ar heparīnu nebija ietekmes uz klopidogrela ierosināto trombocītu agregācijas inhibēšanu. Iespējama farmakodinamiska klopidogrela un heparīna mijiedarbība, kas var palielināt asiņošanas risku. Tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaikus, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Trombolītiskie līdzekļi: klopidogrela, fibrīnspecifisku vai fibrīnnespecifisku trombolītisku līdzekļu un heparīnu lietošana vienlaikus tika vērtēta pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Klīniski nozīmīgas

asiņošanas sastopamība līdzinājās asiņošanas biežumam, kāds novērots, trombolītiskos līdzekļus un heparīnu lietojot vienlaikus ar ASS (skatīt apakšpunktu 4.8).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL): klīniskā pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, klopidogrela un naproksēna lietošana vienlaikus palielināja asins zudumu slēptas kuņģa un zarnu trakta asiņošanas dēļ. Taču, tā kā nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citiem NPL, pašlaik nav skaidrs, vai kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks ir palielināts visu NPL gadījumā. Tādēļ, klopidogrelu lietojot vienlaikus ar NPL, tai skaitā Cox-2 inhibitoriem, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Citas vienlaikus lietotas zāles: tā kā klopidogrelu par aktīvo metabolītu daļēji metabolizē CYP2C19, sagaidāms, ka šī enzīma aktivitāti inhibējošu zāļu lietošana mazinās klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav skaidra. Piesardzības nolūkā nav ieteicama lietošana vienlaikus ar zālēm, kas inhibē CYP2C19 (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Zāles, kas inhibē CYP2C19, ir omeprazols un esomeprazols, fluvoksamīns, fluoksetīns, moklobemīds, vorikonazols, flukonazols, tiklopidīns, ciprofloksacīns, cimetidīns, karbamazepīns, okskarbazepīns un hloramfenikols.

Protonsūkņa inhibitori (PSI); Krusteniskā klīniskā pētījumā 5 dienas tika lietots klopidogrels (300 mg piesātinošā deva, pēc tam pa 75 mg dienā) atsevišķi un kopā ar omeprazolu (80 mg vienlaicīgi ar klopidogrelu). Klopidogrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, klopidogrela aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 45% (1. dienā) un 40% (2. dienā). Klopidogrelu un omeprazolu lietojot vienlaikus, trombocītu agregācijas vidējā inhibīcija (TAI) ar 5 µM ADF samazinājās par 39% (24 stundās) un 21% (5. dienā). Citā pētījumā pierādīts, ka klopidogrela un omeprazola lietošana ar 12 stundu starplaiku nenovērsa mijiedarbību, kas, domājams, rodas omeprazola inhibējošās ietekmes dēļ uz CYP2C19. Sagaidāms, ka esomeprazolam ir līdzīga mijiedarbība ar klopidogrelu.

Gan novērojošā, gan klīniskā pētījumā iegūti pretrunīgi dati par šīs farmakokinētiskās (FK)/farmakodinamiskās (FD) mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem. Piesardzības nolūkā nedrīkst vienlaicīgi lietot omeprazolu vai esomeprazolu (skatīt apakšpunktu 4.4). Nav pieejami pārliecinoši dati par klopidogrela un citu PSI farmakodinamisku mijiedarbību.

Nav pierādījumu, ka citas zāles, kas samazina kuņģa skābes līmeni, piemēram, H2 blokatori (izņemot cimetidīnu, kas ir CYP2C19 inhibitors) vai antacīdi līdzekļi, ietekmē klopidogrela antiagreganta darbību.

Citas zāles
Lai noskaidrotu farmakodinamiskas un farmakokinētiskas mijiedarbības iespēju, veikti vairāki citi klīniskie pētījumi par klopidogrela lietošanu vienlaikus ar citām zālēm. Netika novērota klīniski nozīmīga farmakodinamiska mijiedarbība, klopidogrelu lietojot vienlaikus ar atenololu, nifedipīnu vai atenolola un nifedipīna kombināciju. Bez tam klopidogrela farmakodinamisko aktivitāti nozīmīgi neietekmēja lietošana vienlaikus ar fenobarbitālu vai estrogēnu.

Lietošana vienlaikus ar klopidogrelu nemainīja digoksīna un teofilīna farmakokinētiku. Antacīdi neietekmēja klopidogrela uzsūkšanās apjomu.

Pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām iegūtie dati liecina, ka klopidogrela karboksilskābes metabolīts var inhibēt citohroma P450 2C9 aktivitāti. Iespējams, ka tas var izraisīt citohroma P450 2C9 metabolizēto zāļu, piemēram, fenitoīna, tolbutamīda un NPL, līmeņa paaugstināšanos plazmā. CAPRIE pētījumā iegūtie dati liecina, ka fenitoīnu un tolbutamīdu droši var lietot vienlaikus ar klopidogrelu.

Izņemot augstāk sniegto informāciju par mijiedarbību ar noteiktiem zāļu līdzekļiem, nav veikti pētījumi par klopidogrela mijiedarbību ar dažiem medicīniskiem produktiem, ko bieži lieto pacientiem ar aterotrombozi. Taču pacienti, kas piedalījās klopidogrela klīniskos pētījumos, vienlaikus lietoja dažādas zāles, tai skaitā diurētiskus līdzekļus, beta blokatorus, AKEI, kalcija antagonistus, holesterīna līmeni pazeminošus līdzekļus, koronāros vazodilatatorus, pretdiabēta līdzekļus (tai skaitā insulīnu), pretepilepsijas līdzekļus un GPIIb/IIIA antagonistus, un netika gūti pierādījumi par klīniski nozīmīgu nevēlamu mijiedarbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Tā kā nav klīnisku datu par klopidogrela iedarbību grūtniecības laikā, piesardzības nolūkā ieteicams grūtniecības laikā klopidogrelu nelietot.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt apakšpunktu 5.3).

Nav zināms, vai klopidogrels tiek izvadīts ar mātes pienu. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka klopidogrels izdalās mātes pienā. Piesardzības nolūkā klopidogrela terapijas laikā nedrīkst turpināt bērna zīdīšanu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apakalpot mehānismus

Klopidogrelam nav vai ir niecīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klopidogrela lietošanas drošība vērtēta vairāk nekā 42 000 pacientu, kas piedalījušies klīniskos pētījumos, tai skaitā vairāk nekā 9 000 pacientu, kas ārstēti vismaz 1 gadu. Klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas CAPRIE, CURE, CLARITY un COMMIT pētījumā, aplūkotas zemāk. CAPRIE pētījumā klopidogrels pa 75 mg dienā bija pielīdzināms ASS pa 325 mg dienā neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases. Papildus pieredzei, kas iegūta klīniskos pētījumos, par blakusparādībām saņemti arī spontānie ziņojumi.

Biežākā gan klīniskos pētījumos, gan pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotā reakcija ir asiņošana, kas visbiežāk radusies pirmā terapijas mēneša laikā.

CAPRIE pētījumā pacientiem, kas lietoja klopidogrelu vai ASS, kopējā visu asiņošanas gadījumu sastopamība bija 9,3%. Smagu gadījumu biežums klopidogrela grupā bija 1,4%, bet ASS grupā 1,6%.

CURE pētījumā nopietnas asiņošanas gadījumu biežumus klopidogrela + ASS grupā bija atkarīgs no ASS devas (< 100 mg: 2,6%; 100 – 200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%) tāpat kā nopietnas asiņošanas gadījumu biežums placebo + ASS grupā (< 100 mg: 2,0%; 100 – 200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). Asiņošanas (dzīvībai bīstamas, nopietnas, niecīgas, cita veida) risks mazinājās klīniskā pētījuma laikā:

0-1 mēnesis (klopidogrels: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 mēneši (klopidogrels: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 mēneši (klopidogrels: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 mēneši (klopidogrels: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 mēneši (klopidogrels: 1,9%; placebo: 1,0%). Pacientiem klopidogrela + ASS grupā, kas pārtrauca terapiju vairāk nekā piecas dienas pirms operācijas, 7 dienu laikā pēc koronārās šuntēšanas nebija pārmērīgs nopietnas asiņošanas gadījumu skaita pieaugums (4,4% klopiodgrela + ASS grupā, salīdzinot ar 5,3% placebo + ASS grupā). Pacientiem, kas terapiju turpināja arī piecās dienās pirms šuntēšanas, komplikācijas biežums bija 9,6% klopidogrela + ASS grupā un 6,3% placebo + ASS grupā.

CLARITY pētījumā klopidogrela + ASS terapijas grupā (17,4%) kopējais asiņošanas gadījumu skaits palielinājās, salīdzinot ar placebo + ASS grupu (12,9%). Nopietnas asiņošanas biežums abās grupās bija līdzīgs (1,3% un 1,1% attiecīgi klopidogrela + ASS un placebo + ASS grupā). Šī parādība pastāvīgi bija novērojama visās pacientu apakšgrupās pēc pacientu īpašībām pētījuma sākumā un fibrinolītiskās vai heparīna terapijas.

COMMIT pētījumā kopējais necerebrālas nopietnas asiņošanas un cerebrālas asiņošanas kopējais rašanās biežums bija zems un abās grupās līdzīgs (0,6% un 0,5% attiecīgi klopidogrela + ASS un placebo + ASS grupā).

Klīniskos pētījumos novērotās vai spontāni ziņotās blakusparādības norādītas tabulā zemāk. To sastopamības biežuma grupas noteiktas šādi: bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	**Bieži**	**Retāk**	**Reti**	**Ļoti reti**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija, leikopēnija, eozinofilija	Neitropēnija, tai skaitā smaga neitropēnija	Trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP) (skatīt apakšpunktu 4.4), aplastiskā anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, smaga trombocitopēnija, granulocitopēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi				Seruma slimība, anafilaktoīdas reakcijas
Psihiskie traucējumi				Halucinācijas, apjukums
Nervu sistēmas traucējumi		Intrakraniāla asiņošana (dažos gadījumos ar letālu galarezultātu), galvassāpes, parestēzijas, reibonis		Garšas sajūtas traucējumi
Acu bojājumi		Asiņošana acī (konjunktīvas, acs, tīklenes)		
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hematoma			Nopietna asiņošana, operācijas brūces asiņošana, vaskulīts, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana			Asiņošana elpošanas sistēmā (asiņu atkrēpošana, pulmonāla asiņošana), bronhu spazmas, intersticiāls pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā, caureja,	Kuņģa čūla un divpadsmitpirkstu zarnas čūla,	Retroperitone-āla asiņošana	Kuņģa-zarnu trakta un retroperitoneāla asiņošana ar letālu

	sāpes vēderā, dispepsija	gastrīts, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, meteorisms		galarezultātu, pankreatīts, kolīts (tai skaitā čūlainais un limfocītiskais kolīts), stomatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Akūta aknu mazspēja, hepatīts, patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Asinsizplūdumu veidošanās	Izsitumi, nieze, ādas asiņošana (purpura)		Bullozs dermatīts (toksiska epidermālā nekrolīze, Stīvensa Džonsona sindroms, *erythema multiforme*), angioneirotiskā tūska, eritematozi izsitumi, nātrene, ekzēma, *lichen planus*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Asiņošana skeleta-muskuļu sistēmā (hemartroze), artrīts, artralģija, mialģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija		Glomerulonefrīts, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Asiņošana punkcijas vietā			Drudzis
Izmeklējumi		Pagarināts asinsteces laiks, samazināts neitrofilu skaits, samazināts trombocītu skaits		

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšana pēc klopidogrela lietošanas var izraisīt pagarinātu asinsteces laiku un no tā izrietošas asiņošanas komplikācijas. Ja novēro asiņošanu, jāapsver piemērota terapija.
Klopidogrela farmakoloģiskai aktivitātei nav atklāti antidoti. Ja pagarinātā asinsteces laika korekcija nepieciešama ātri, klopidogrela ietekmi var pārtraukt, pārlejot trombocītu masu.

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: trombocītu agregācijas inhibitori, izņemot heparīnu, ATĶ kods: B01AC-04.

Klopidogrels ir pirmszāles, un viens no tā metabolītiem inhibē trombocītu agregāciju. Lai veidotos aktīvais metabolīts, kas inhibē trombocītu agregāciju, klopidogrelu jāmetabolizē CYP450 enzīmiem. Klopidogrela aktīvais metabolīts selektīvi inhibē adenozīndifosfāta (ADF) saistīšanos pie tā trombocītu $P2Y_{12}$ receptora un tad notiek ADF mediēta glikoproteīna GPIIb/IIIa kompleksa aktivēšana, tādējādi inhibējot trombocītu agregāciju. Neatgriezeniskas saistīšanās dēļ ietekme uz zāļu iedarbībai pakļautiem trombocītiem saglabājas visu to atlikušo dzīves laiku (apmēram 7 – 10 dienas), un normāla trombocītu darbība atjaunojas atbilstoši trombocītu atjaunošanās ātrumam. Trombocītu agregāciju, ko ierosina citi induktori nevis ADF, arī inhibē trombocītu aktivēšanas palielināšanas bloķēšana, atbrīvojoties ADF.

Tā kā aktīvo metabolītu veido CYP450 enzīmi, no kuriem daži ir polimorfiski vai tos inhibē citas zāles, ne visiem pacientiem tiks panākta atbilstoša trombocītu inhibīcija.

Atkārtotas devas pa 75 mg dienā izraisīja būtisku ADF ierosinātās trombocītu agregācijas inhibīciju jau no pirmās dienas; tā pakāpeniski pastiprinājās un līdzsvara stāvoklis tika sasniegts laikā no 3. līdz 7. dienai. Līdzsvara stāvoklī vidējā inhibīcijas pakāpe, kas novērota, lietojot 75 mg dienas devu, bija 40-60%. Trombocītu agregācija un asinsteces laiks sākotnējās vērtības atjaunoja pakāpeniski, parasti 5 dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas.

Klopidogrela lietošanas drošība un efektivitāte vērtēta 4 dubultslēptos pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 80 000 pacientu: CAPRIE pētījumā, kurā klopidogrels salīdzināts ar ASS, un CURE, CLARITY un COMMIT pētījumos, kuros klopidogrels salīdzināts ar placebo, abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar ASS un cita veida standartterapiju.

Nesen pārciests miokarda infarkts (MI), nesen pārciests insults vai perifēro artēriju slimība

CAPRIE pētījumā piedalījās 19 185 pacienti ar aterotrombozi, kas izpaudās ar nesen pārciestu miokarda infarktu (< 35 dienas), nesen pārciestu išēmisku insultu (pirms 7 dienām līdz 6 mēnešiem) vai perifēro artēriju slimību (PAS). Pacienti nejaušināti lietoja klopidogrelu pa 75 mg dienā vai ASS pa 325 mg dienā, un viņus uzraudzīja 1 - 3 gadus. Miokarda infarkta grupā dažas pirmās dienas pēc akūtā miokarda infarkta vairums pacientu lietoja ASS.

Klopidogrels nozīmīgi mazināja jaunu išēmisku komplikāciju (kombinētais galauzstādījums – miokarda infarkts, išēmisks insults un vaskulāru traucējumu izraisīta nāve) rašanās biežumu, salīdzinot ar ASS. Analīzē pēc ārstēt paredzēto pacientu skaita klopidogrela grupā tika novēroti 939 komplikāciju gadījumi un ASS grupā – 1 020 komplikāciju gadījumi (relatīvā riska mazinājums (RRM) 8,7%, [95% TI: 0,2 – 16,4]; p = 0,045), tātad no katriem 1000 pacientiem, kas tiek ārstēti 2 gadus, līdz 10 [TI: 0 - 20] pacientiem, lietojot klopidogrelu, papildus tiek novērsta jaunas išēmiskas komplikācijas rašanās. Kopējās mirstības kā sekundārā galauzstādījuma analīzē netika konstatētas statistiski nozīmīgas klopidogrela (5,8%) un ASS (6,0%) grupas atšķirības.

Apakšgrupu analīzē pēc trombozes komplikācijas (miokarda infarkts, išēmisks insults un PAS) labvēlīgā ietekme visspēcīgākā (ar statistisko ticamību p = 0,003) bija pacientiem, kas pētījumā tika iesaistīti ar PAS (īpaši pacienti, kam anamnēzē bija arī miokarda infarkts) (RRM = 23,7%); TI: 8,9 - 36,2), bet vājākā (nozīmīgi neatšķīrās no ASS grupas) – insulta pacientiem (RRM = 7,3%; TI: -5,7 - 18,7 [p = 0,258]). Pacientiem, kas pētījumā tikai iesaistīti, pamatojoties tikai uz nesen pārdzīvotu miokarda infarktu, klopidogrels skaitliski bija sliktāks, bet statistiski nozīmīgi neatšķīrās no ASS (RRM = -4,0%; TI: -22,5-11,7 [p = 0,639]). Bez tam apakšgrupu analīze pēc vecuma liecināja, ka klopidogrela lietošanas sniegtais ieguvums pacientiem no 75 gadu vecuma bija mazāks nekā pacientiem ≤ 75 gadu vecumā.

Tā kā CAPRIE klīniskā pētījuma statistiskais plānojums nebija veidots, lai vērtētu efektivitāti atsevišķās apakšgrupās, nav skaidrs, vai relatīva riska mazinājuma atšķirības dažādās trombozes komplikāciju grupās ir patiesas, vai arī tikai nejaušības rezultāts.

Akūts koronārs sindroms

CURE pētījumā piedalījās 12 562 pacienti ar akūtu koronāru sindromu bez ST pacēluma (nestabilā stenokardija vai miokarda infarkts bez Q zoba), kas medicīnisku palīdzību meklējuši 24 stundu laikā, kopš sākusies pēdējā epizode, kas izpaudusies ar sāpēm krūtīs vai simptomiem, kas liecina par išēmiju. Lai pacienti varētu iestāties klīniskā pētījumā, bija jābūt viņu EKG pārmaiņām, kas atbilst jaunai išēmijas epizodei, vai sirds enzīmu vai I vai T troponīna līmeņa paaugstinājumam, kas vismaz divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu. Pacienti nejaušināti lietoja klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva un turpmāk pa 75 mg dienā, N = 6 259) vai placebo (N = 6 303); abi šie līdzekļi tika lietoti kombinācijā ar ASS (pa 75 - 325 mg vienu reizi dienā) un citu standartterapiju. Pacienti tika ārstēti līdz vienam gadam ilgi. CURE pētījumā 823 (6,6%) pacienti vienlaikus saņēma terapiju ar GPIIb/IIIa receptora antagonistu. Heparīnus lietoja vairāk nekā 90% pacientu, un relatīvo asiņošanas biežumu klopidogrela un placebo grupā vienlaikus heparīna terapijas lietošana nozīmīgi neietekmēja.

Primārais galauzstādījums [kardiovaskulāru (KV) cēloņu izraisīta nāve, miokarda infarkts (MI) vai insults] radās 582 (9,3%) pacientiem klopidogrela terapijas grupā un 719 (11,4%) pacientiem placebo grupā, kas atbilst relatīvā riska mazinājumam par 20% (95% TI: 10 - 28%; p = 0,00009) klopidogrela terapijas grupā (relatīvā riska mazinājums par 17%, ja pacienti tika ārstēti konservatīvi, par 29%, ja viņiem tika veikta perkutāna transluminālā koronārā angioplastija (PTKA) ar stenta ievietošanu vai bez tā, un par 10%, ja viņiem tika veikta koronārās artērijas apvedšuntēšana (KAAŠ)). Jaunas kardiovaskulāras komplikācijas (primārais galauzstādījums) 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 un 9 - 12 mēnešu laikā tika novērstas attiecīgi ar šādu relatīvā riska mazinājumu – par 22% (TI: 8,6, 33,4), 32% (TI: 12,8, 46,4), 4% (TI: -26,9, 26,7), 6% (TI: -33,5, 34,3) un 14% (TI: -31,6, 44,2). Tādēļ laikā pēc pirmajiem 3 terapijas mēnešiem klopidogrela + ASS grupā novērotā labvēlīgā ietekme vairs nepalielinājās, savukārt asiņošanas risks turpināja pastāvēt (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klopidogrela lietošana CURE pētījumā tika saistīta ar trombolītiskās terapijas (RRM = 43,3%; TI: 24,3%, 57,5%) un GPIIb/IIIa inhibitoru lietošanas (RRM = 18,2%; TI: 6,5%, 28,3%) nepieciešamības mazināšanos.

Otrs primārais galauzstādījums (KV cēloņu izraisīta nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) radās 1035 (16,5%) pacientiem klopidogrela terapijas grupā un 1187 (18,8%) pacientiem placebo grupā, kas atbilst relatīvā riska mazinājumam par 14% (95%TI: 6 - 21%, p = 0,0005) klopidogrela terapijas grupā. Šo labvēlīgo ietekmi noteica galvenokārt statistiski nozīmīga MI sastopamības [287 (4,6%)

klopidogrela terapijas grupā un 365 (5,8%) placebo grupā] mazināšanās. Netika novērota ietekme uz atkārtotas hospitalizācijas biežumu nestabilas stenokardijas dēļ.

Rezultāti, kas iegūti pacientu grupās ar dažādām īpašībām (piemēram, nestabilā stenokardija vai MI bez Q zoba, zema vai augsta riska pakāpe, cukura diabēts, nepieciešamība veikt revaskularizāciju, vecums, dzimums u.c.), atbilda primārās analīzes rezultātiem. Tā *post hoc* analīzē par 2172 pacientiem (17% visas CURE populācijas), kam tika veikta stenta ievietošana (Stent-CURE), iegūtie dati liecināja, ka, salīdzinot ar placebo, klopidogrela lietošana ļāva panākt nozīmīgu pirmā primārā galauzstādījuma (KV cēloņu izraisīta nāve, MI, insults) RRM par 26,2% un arī nozīmīgu otrā primārā galauzstādījuma (KV cēloņu izraisīta nāve, MI, insults vai refraktāra išēmija) RRM par 23,9%. Bez tam klopidogrela lietošanas drošība šajā pacientu apakšgrupā neradīja nekādas īpašas bažas. Tā rezultāti šajā pacientu apakšgrupā atbilst kopējiem klīniskā pētījuma rezultātiem.

Labvēlīgā ietekme, kas novērota klopidogrela lietotājiem, nebija atkarīga no cita veida akūtas vai ilglaika sirds un asinsvadu sistēmas terapijas (piemēram, heparīna/MMH, GPIIb/IIIa antagonistu, lipīdu līmeni pazeminošu līdzekļu, beta blokatoru un AKE inhibitoru) lietošanas. Klopidogrela efektivitāte tika novērota neatkarīgi no ASS devas (pa 75 - 325 mg vienu reizi dienā).

Pacientiem ar akūtu MI ar ST segmenta pacēlumu klopidogrela lietošanas drošība un efektivitāte tikusi vērtēta 2 nejaušinātos, ar placebo kontrolētos, dubultslēptos pētījumos CLARITY un COMMIT.

CLARITY klīniskā pētījumā piedalījās 3 491 pacients, kas medicīnisku palīdzību meklēja 12 stundu laikā pēc ST pacēluma MI sākšanās un kam tika plānota trombolītiska terapija. Pacienti lietoja klopidogrelu (300 mg piesātinošā deva un turpmāk pa 75 mg dienā, n = 1752) vai placebo (n = 1739), turklāt abus līdzekļus kombinācijā ar ASS (150 - 325 mg piesātinošā deva un turpmāk pa 75 - 162 mg dienā), fibrinolītisku līdzekli un heparīnu pēc vajadzības. Pacientus uzraudzīja 30 dienas. Primārais galauzstādījums bija kombinētais ar infarktu saistītās artērijas nosprostojuma angiogrammā pirms izrakstīšanas no slimnīcas, nāves vai atkārtota MI pirms koronārās angiogrāfijas biežums. Pacientiem, kam netika veikta angiogrāfija, primārais galauzstādījums bija nāve vai atkārtots miokarda infarkts līdz 8. dienai vai izrakstīšanās brīdim no slimnīcas. Pacientu grupā bija 19,7% sieviešu un 29,2% pacientu ≥ 65 gadu vecuma. Kopumā 99,7% pacientu saņēma fibrinolītiskus līdzekļus (fibrīnspecifiskus: 68,7%, fibrīnnespecifiskus: 31,1%), 89,5% heparīnu, 78,7% beta blokatorus, 54,7% AKE inhibitorus un 63% statīnus.

Piecpadsmit procentiem (15,0%) pacientu klopidogrela grupā un 21,7% pacientu placebo grupā radās primārais galauzstādījums, kas atspoguļo absolūto riska samazinājumu par 6,7% un izredžu mazinājumu par 36% par labu klopidogrela terapijas grupai (95%TI: 24,47%; p < 0,001), kas saistīts galvenokārt ar nosprostojuma biežuma mazināšanos ar infarktu saistītajā artērijā. Šī labvēlīgā ietekme vienveidīgi izpaudās visās pirms pētījuma definētās apakšgrupās, tai skaitā pēc pacientu vecuma un dzimuma, infarkta lokalizācijas un lietotā fibrinolītiskā līdzekļa vai heparīna veida.

COMMIT pētījumā ar 2 x 2 faktoriālu plānojumu piedalījās 45 852 pacienti, kas medicīnisku palīdzību meklējuši 24 stundu laikā pēc iespējama MI simptomu sākuma ar atbilstošām novirzēm EKG (proti, ST pacēlums, ST depresija vai kreisā kūlīša zara blokāde). Pacienti lietoja klopidogrelu (pa 75 mg dienā, n = 22 961) vai placebo (n = 22 891) kombinācijā ar ASS (pa 162 mg dienā) 28 dienas vai līdz izstāšanās brīdim no slimnīcas. Primārie galauzstādījumi bija jebkāda cēloņa izraisīta nāve un pirmā atkārtota infarkta, insulta vai nāves rašanās. Pētījuma grupā bija 27,8%

sieviešu, 58,4% pacientu ≥ 60 gadu vecumā (26% ≥ 70 gadu vecumā) un 54,5% pacientu, kas lietoja fibrinolītiskos līdzekļus.

Klopidogrela lietošana nozīmīgi mazināja visu cēloņu izraisītas nāves relatīvo risku par 7% (p = 0,029) un atkārtota infarkta, insulta vai nāves kombinētā notikuma relatīvo risku par 9% (p = 0,002), kas atspoguļo absolūtā riska samazinājumu par attiecīgi 0,5% un 0,9%. Šī labvēlīgā ietekme vienveidīgi izpaudās visās grupās pēc vecuma, dzimuma, fibrinolītisko līdzekļu lietošanas vai nelietošanas un tika novērota jau 24 stundas pēc terapijas sākšanas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas un atkārtotas 75 mg dienas devas perorālas lietošanas klopidogrels uzsūcas ātri. Neizmainīta klopidogrela vidējā koncentrācija plazmā (apmēram 2,2 – 2,5 ng/ml pēc vienas 75 mg devas lietošanas perorāli) izveidojās apmēram 45 minūtes pēc lietošanas. Ņemot vērā klopidogrela metabolītu izdalīšanos ar urīnu, uzsūkšanās pakāpe ir vismaz 50%.

Izkliede

In vitro klopidogrels un galvenais cirkulējošais (neaktīvs) metabolīts atgriezeniski saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem (attiecīgi 98% un 94%). *In vitro* saistīšanās nav piesātināma plašā koncentrācijas diapazonā.

Metabolisms

Klopidogrels tiek plaši metabolizēts aknās. *In vitro* un *in vivo* klopidogrels tiek metabolizēts divos galvenos metabolisma ceļos: vienā darbojas esterāzes un notiek hidrolīze par neaktīvu karboksilskābes atvasinājumu (85% no apritē esošiem metabolītiem), otrā darbojas daudzi P450 citohromi. Klopidogrels vispirms tiek metabolizēts par 2-okso-klopidogrela starpmetabolītu. Turpmākā 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta metabolismā rodas aktīvs metabolīts, klopidogrela tiola atvasinājums. *In vitro* šo metabolisma ceļu nodrošina CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 un CYP2B6. Aktīvais tiola metabolīts, kas izolēts *in vitro*, ātri un neatgriezeniski saistās pie trombocītu receptoriem, inhibējot trombocītu agregāciju.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas ar ^{14}C iezīmēta klopidogrela lietošanas cilvēkam 120 h laikā pēc devas lietošanas aptuveni 50% preparāta izdalījās ar urīnu un aptuveni 46% preparāta ar izkārnījumiem. Pēc vienas 75 mg perorālas devas lietošanas klopidogrela eliminācijas pusperiods ir apmēram 6 stundas. Galvenā cirkulējošā (neaktīva) metabolīta eliminācijas pusperiods bija 8 h pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas.

Farmakoģenētiskā ietekme

Klopidogrelu aktivē vairāki polimorfiski CYP450 enzīmi. CYP2C19 iesaistās aktīvā metabolīta un 2-okso-klopidogrela starpmetabolīta veidošanā. Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiskās īpašības un antitrombotiskā darbība, kā noskaidrots *ex vivo* trombocītu agregācijas vērtēšanā, atšķiras atkarībā no CYP2C19 genotipa. CYP2C19*1 alēle nodrošina pilnu funkcionālu metabolismu, bet CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles - samazinātu metabolismu. CYP2C19*2 un CYP2C19*3 alēles veido 85% samazinātas darbības alēļu baltās rases cilvēkiem un 99% - aziātiem. Citas alēles, kas saistītas ar samazinātu metabolismu, ir CYP2C19*4, *5, *6, *7 un *8, bet kopumā iedzīvotājiem tās

sastopamas retāk. Turpmāk tabulā norādīts bieži sastopamu CYP2C10 fenotipu un genotipu publicētais biežums.

CYP2C19 fenotipa un genotipa biežums

	Biežums (%)		
	Baltā rase (n=1356)	**Melnā rase (n=966)**	**Ķīnieši (n=573)**
Izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Vidēji izteikts metabolisms: CYP2C19*1/*2 vai *1/*3	26	29	50
Vājš metabolisms: CYP2C19*2/*2, *2/*3 vai *3/*3	2	4	14

Līdz šim CYP2C19 genotipa ietekme uz klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētiku ir vērtēta 227 pacientiem ziņojumos par 7 pētījumiem. Samazināts CYP2C19 metabolisms cilvēkiem ar vidēji izteiktu vai vāju metabolismu samazināja aktīvā metabolīta C_{max} un AUC par 30 - 50% pēc 300 vai 600 mg piesātinošas devas un 75 mg balstdevas lietošanas. Mazāka aktīvā metabolīta ietekme rada mazāku trombocītu inhibīciju vai lielāku atlikušo trombocītu reaktivitāti. Līdz šim samazināta antitrombotiska atbildes reakcija pret klopidogrelu ir konstatēta cilvēkiem ar vidēji izteiktu un vāju metabolismu ziņojumos par 21 pētījumu, kurā piedalījās 4520 cilvēki. Antitrombotiskās atbildes reakcijas relatīvā atšķirība starp genotipa grupām pētījumos atšķīrās atkarībā no atbildes reakcijas novērtēšanai izmantotās metodes, bet parasti tā ir lielāka par 30%.

Saistība starp CYP2C19 genotipu un ārstēšanas ar klopidogrelu iznākumu tika vērtēta 2 *post hoc* klīniska pētījuma analīzēs (CLARITY [n=465] un TRITON-TIMI 38 [n=1477]) apakšpētījumi) un 5 kohortu pētījumos (pavisam n=6489). CLARITY un vienā no kohortu pētījumiem (n=765; *Trenk*) kardiovaskulāru gadījumu biežums nozīmīgi neatšķīrās pēc genotipa. TRITON-TIMI 38 un 3 kohortu pētījumos (n= 3516; *Collet, Sibbing, Giusti*) pacientiem ar traucētu vielmaiņu (vidēji izteikta un vāja metabolisma kombinācija) bija lielāks kardiovaskulāru traucējumu (nāve, miokarda infarkts un insults) vai stenta trombozes biežums, salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir izteikts metabolisms. Piektajā kohortu pētījumā (n=2208; *Simon*) lielāks traucējumu biežums tika novērots tikai cilvēkiem ar vāju metabolismu.

Farmakoģenētiskā pārbaudē var noteikt genotipus, kas saistīti ar CYP2C19 aktivitātes atšķirībām.

Citu CYP450 enzīmu ģenētiski varianti var ietekmēt klopidogrela aktīvā metabolīta veidošanas spēju.

Īpašas slimnieku grupas
Klopidogrela aktīvā metabolīta farmakokinētika šīm īpašām slimnieku grupām nav zināma.

Nieru darbības traucējumi
Pēc atkārtotas klopidogrela lietošanas 75 mg dienas devā cilvēkiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrenss 5 – 15 ml/min) ADF inducētas trombocītu agregācijas nomākšana bija vājāka (25%) nekā novērota veseliem cilvēkiem, lai gan asinsteces laika pagarināšanās bija līdzīga kā veseliem cilvēkiem, kas saņēma 75 mg klopidogrela dienā. Turklāt klīniskā panesamība bija laba visiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi
Pēc atkārtotas 75 mg klopidogrela devas lietošanas katru dienu 10 dienas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ADF ierosinātas trombocītu agregācijas inhibīcija bija līdzīga veseliem cilvēkiem novērotai. Vidējā asinsteces laika pagarināšanās arī bija līdzīga abās grupās.

Rase
CYP2C19 alēļu prevalence, kas rada vidēji izteiktu un vāju CYP2C19 metabolismu, atšķiras atbilstoši rasei/etniskai izcelsmei (skatīt „Farmakoģenētiska ietekme"). Literatūrā ir pārāk maz datu par Āzijas iedzīvotājiem, lai novērtētu šo CYP genotipu klīnisko ietekmi uz klīnisko traucējumu iznākumu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību
Preklīnisko pētījuma laikā žurkām un babuīniem biežākā novērotā ietekme bija pārmaiņas aknās. Tās radās pēc devām, kas vismaz 25 reizes pārsniedza maksimālo kopējo iedarbību cilvēkiem, kuri lieto klīnisko devu pa 75 mg dienā, un bija sekas ietekmei uz metabolisma enzīmiem aknās. Cilvēkiem, kas klopidogrelu lieto terapeitiskā devā, nav novērota ietekme uz metabolisma enzīmiem aknās.

Lietojot ļoti lielas klopidogrela devas, žurkām un babuīniem ziņots arī par sliktu panesamību kuņģī (gastrīts, kuņģa erozija un/vai vemšana).

Klopidogrelu lietojot devā līdz 77 mg/kg dienā (kas atbilst vismaz 25 reizes lielākai kopējai iedarbībai nekā cilvēkiem, kas lieto klīnisko devu pa 75 mg dienā) 78 nedēļas pelēm un 104 nedēļas žurkām, nebija pierādījumu par kancerogēnu ietekmi.

Klopidogrels pārbaudīts arī dažādos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos, un tam nav konstatēta genotoksiska aktivitāte.

Klopidogrelam netika konstatēta ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu auglību, un žurkām un trušiem tas nebija teratogēns. Žurkām zīdīšanas periodā klopidogrels izraisīja nelielu mazuļu attīstības aizkavēšanos. Specifiskos farmakokinētiskos pētījumos, izmantojot radioaktīvi iezīmētu klopidogrelu, pierādīts, ka savienojuma pamatforma un tās metabolīti tiek izvadīti ar mātes pienu. Tādēļ nevar izslēgt tiešu ietekmi (nelielu toksicitāti) un netiešu ietekmi (slikta garša).

6 FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
Mannīts (E421)
Mikrokristāliska celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Hidrogenēta augu eļļa

Tabletes apvalks:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 400

Sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Apdrukas tinte:
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Rūpniecisks metilētais spirts
Izopropilspirts
N-butilspirts
Šellaks (daļēji esterificēts)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi
Pēc (pudeles) pirmās atvēršanas: 4 mēneši

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc (pudeles) pirmās atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH//Al blisteris: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 un 100 apvalkotās tabletes

PVH/Aclar//Al blisteris: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 un 100 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar bērniem drošu vāciņu (PP) un silīcija dioksīda gela paciņu: 100 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar rievotu, gludu, skrūvējamu vāciņu (PP) un silīcija dioksīda gela paciņu: 500 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Saskaņots ZVA 28.04.2011.

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

09-0443

9 REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2010