

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Defrozyp, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg kłopidogrelu (*Clopidogrelum*) w postaci kłopidogrelu bezyłanu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 2,80 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy ok. 8,3 mm z liczbą „75” wytłoczoną na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w objawowej miażdżycy

Kłopidogrel jest wskazany:

- u dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa w objawowej miażdżycy i zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków

Kłopidogrel w połączeniu z ASA (kwasem acetylosalicylowym) jest wskazany do zapobiegania objawowej miażdżycy i incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru, u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, u których występuje przynajmniej jeden czynnik ryzyka incydentów naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K (ang. VKA – *Vitamin K antagonists*) nie może być zastosowane, i u których ryzyko krwawienia jest nieduże.

W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku
Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę.

Pacjenci z migotaniem przedsionków powinni przyjmować kłopidogrel w pojedynczej dawce dobowej 75 mg. Jednocześnie należy rozpocząć podawanie ASA (75 - 100 mg na dobę) i kontynuować w połączeniu z kłopidogrelem (patrz punkt 5.1).

W razie pominięcia dawki:

- Przed upływem 12 godzin od przewidzianego czasu przyjęcia dawki: pacjent powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie.
- Po upływie 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę w przewidzianym czasie i nie przyjmować podwójnej dawki.

- **Dzieci i młodzież**

Kłopidogrelu nie należy stosować u dzieci ze względu na wątpliwości dotyczące jego skuteczności (patrz punkt 5.1).

- **Zaburzenie czynności nerek**

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

- **Zaburzenie czynności wątroby**

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Doustnie.

Produkt może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnętrzny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwawienia i zaburzenia hematologiczne

Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozważyć oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, kiedy tylko objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia pojawią się podczas przebiegu leczenia (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwplatek, należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, i u pacjentów otrzymujących ASA, heparynę, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory cyklooksygenazy 2 (Cox-2). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększyć intensywność krwawień (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent ma być poddany planowanemu zabiegowi chirurgicznemu, a działanie przeciwplatekowe jest tymczasowo niepożądane, leczenie kłopidogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i stomatologów o przyjmowaniu kłopidogrelu przed zaplanowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego

produktu leczniczego. Kłopidogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze zmianami chorobowymi usposabiającymi do krwawień (zwłaszcza z przewodu pokarmowego i wewnątrzgałkowych).

Należy poinformować pacjentów, że tamowanie krwawienia może trwać dłużej, niż zazwyczaj, jeśli przyjmują kłopidogrel (sam lub w skojarzeniu z ASA) oraz o konieczności informowania lekarza o każdym niecodziennym krwawieniu (miejsce oraz czas trwania).

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. TTP - *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*,) po leczeniu kłopidogrelem, czasami po krótkim stosowaniu leku. Charakteryzuje się ona wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, skojarzonej albo ze zmianami neurologicznymi, albo z zaburzeniami czynności nerek lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą.

Ostry udar niedokrwienny

Ze względu na brak danych, stosowanie kłopidogrelu nie jest zalecane podczas pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwiennym.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetyka: u pacjentów ze słabo metabolizującym CYP2C19, kłopidogrel w zalecanych dawkach tworzy mniej aktywnego metabolitu kłopidogrelu i wywiera słabsze działanie na czynność płytek krwi. Dostępne są testy identyfikujące genotyp CYP2C19 pacjenta.

Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do czynnych metabolitów, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących jego aktywność może zmniejszyć stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu i ograniczyć jego kliniczną skuteczność. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. W celu zachowania ostrożności, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych hamujących działanie CYP2C19 (wykaz inhibitorów hamujących działanie CYP2C19 patrz punkt 4.5 oraz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Doświadczenie terapeutyczne w stosowaniu kłopidogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Doświadczenie u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień, jest ograniczone. Dlatego kłopidogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Defrozyp zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe: jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększyć intensywność krwawień (patrz punkt 4.4). Chociaż podawanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę nie wpływa na farmakokinetykę S-warfaryny ani wskaźnik protrombiny (ang. INR - *International Normalised Ratio*) u pacjentów

leczonych warfaryną przez dłuższy czas, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i warfaryny zwiększa ryzyko krwawienia w związku z niezależnym wpływem na hemostazę.

Inhibitory glikoprotein IIb/IIIa: należy zachować ostrożność stosując kłopidogrel u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory glikoprotein IIb/IIIa (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy (ASA): ASA nie modyfikował hamowania przez kłopidogrel agregacji płytek indukowanej ADP, natomiast kłopidogrel nasilał działanie ASA na indukowaną kolagenem agregację płytek. Jednak jednoczesne stosowanie 500 mg ASA dwa razy na dobę przez jeden dzień nie zwiększyło znacząco wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przyjmowaniem kłopidogrelu. Dlatego jednoczesne stosowanie należy podejmować ostrożnie (patrz punkt 4.4). Niemniej jednak, kłopidogrel i ASA były podawane razem przez okres do jednego roku (patrz punkt 5.1).

Heparyna: w badaniu klinicznym przeprowadzonym u zdrowych osób, stosowanie kłopidogrelu nie wymagało modyfikacji dawki heparyny ani nie zmieniało wpływu heparyny na krzepnięcie. Jednoczesne podawanie heparyny nie miało wpływu na hamowanie agregacji płytek wywołane przez kłopidogrel. Farmakodynamiczna interakcja między kłopidogrelem i heparyną jest możliwa i może prowadzić do zwiększenia ryzyka krwawienia. Dlatego jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Leki trombolityczne: bezpieczeństwo jednoczesnego podawania kłopidogrelu, leków trombolitycznych swoistych lub nieswoistych dla fibryny oraz heparyny oceniono u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Częstość występowania klinicznie znaczącego krwawienia była podobna, jak obserwowana po jednoczesnym podawaniu leków trombolitycznych i heparyny z ASA (patrz punkt 4.8).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): w badaniu klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kłopidogrelu i naproksenu zwiększyło utajoną utratę krwi z przewodu pokarmowego. Jednak z powodu braku badań interakcji z innymi NLPZ nie jest obecnie jasne, czy istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego podczas stosowania wszystkich NLPZ. Zatem jednoczesne stosowanie NLPZ, w tym inhibitorów Cox-2 i kłopidogrelu wymaga zachowania ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne jednocześnie stosowane sposoby leczenia: Ponieważ kłopidogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do czynnego metabolitu, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu kłopidogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. W celu zachowania ostrożności, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktów leczniczych silnie lub umiarkowanie hamujących działanie CYP2C19 (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Do produktów leczniczych hamujących działanie CYP3C19 zaliczane są: omeprazol i esomeprazol, fluwoksamina, fluoksetyna, moklobemid, worykonazol, flukonazol, tyklopidyna, cyprofloksacyna, cymetydyna, karbamazepina, okskarbazepina i chloramfenikol.

Inhibitory pompy protonowej (ang. PPI - Proton Pump Inhibitors):

Omeprazol w dawce 80 mg na dobę podawany w tym samym czasie co kłopidogrel lub w odstępie 12 godzin między oboma produktami, zmniejszył ekspozycję na działanie czynnego metabolitu o 45% (dawka nasycająca) i o 40% (dawka podtrzymująca). Zmniejszenie to było związane ze zmniejszeniem średniej wartości działania hamującego agregację płytek krwi o 39% (dawka nasycająca) i 21% (dawka podtrzymująca). Podobnej reakcji można oczekiwać w przypadku jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

Dane dotyczące klinicznych implikacji wymienionych interakcji farmakokinetycznych (PK) lub farmakodynamicznych (PD) odnośnie występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, publikowane zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i klinicznych są niejednoznaczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu lub ezomeprazolu i kłopidogrelu (patrz rozdział 4.4.).

Pantoprazol i lanzoprazol w mniejszym stopniu zmniejszały ekspozycję na aktywny metabolit kłopidogrelu.

Stężenie aktywnej formy w osoczu zmniejszyło się o 20% (dawka nasycająca) i o 14% (dawka podtrzymująca) w czasie leczenia z jednoczesnym podawaniem pantoprazolu w dawce 80 mg na dobę. Zmniejszyła się również średnia wartość działania hamującego agregację płytek o 15% i o 11% odpowiednio. Powyższe wyniki wskazują, że kłopidogrel może być podawany z pantoprazolem.

Brak jest danych wskazujących na to, aby inne produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, takie jak leki blokujące receptory H₂ (poza cymetydyną, która jest inhibitorem CYP2C19), lub leki zobojętniające sok żołądkowy wpływały na przeciwpłytkowe działanie kłopidogrelu.

Inne produkty lecznicze: przeprowadzono szereg innych badań klinicznych z kłopidogrelem i innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi w celu zbadania potencjalnych interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji farmakodynamicznych w przypadku jednoczesnego podawania kłopidogrelu z atenololem, nifedypiną lub z oboma lekami atenololem i nifedypiną. Ponadto, na farmakodynamiczną aktywność kłopidogrelu nie wpływało znacząco jednoczesne podawanie fenobarbitalu lub estrogenu.

Farmakokinetyka digoksyny oraz teofiliny nie zmieniła się po jednoczesnym podawaniu kłopidogrelu. Leki zobojętniające sok żołądkowy nie zmieniały stopnia wchłaniania kłopidogrelu.

Dane z badania CAPRIE wskazują, że fenytoina i tolbutamid, które są metabolizowane przez cytochrom CYP2C9, mogą być bezpiecznie podawane jednocześnie z kłopidogrelem.

Oprócz informacji o specyficznych interakcjach produktów leczniczych, opisanych powyżej, nie przeprowadzono badań interakcji kłopidogrelu z niektórymi produktami leczniczymi zwykle podawanymi pacjentom z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy. Jednak pacjenci włączeni do badań klinicznych z kłopidogrelem otrzymywali wiele jednocześnie podawanych produktów leczniczych, w tym leki moczopędne, beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACEI), antagoniści wapnia, leki obniżające stężenie cholesterolu, leki rozszerzające naczynia wieńcowe, leki przeciwcukrzycowe (włącznie z insuliną), leki przeciwpadaczkowe i antagoniści GPIIb/IIIa, bez klinicznie znaczących niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ kliniczne dane na temat ekspozycji na kłopidogrel podczas ciąży nie są dostępne, z powodu ostrożności lepiej nie stosować kłopidogrelu podczas ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kłopidogrel przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że kłopidogrel przenika do mleka. Z powodu ostrożności nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia kłopidogrelem.

Płodność

Klopidogrel nie wykazywał wpływu na płodność w badaniach na zwierzętach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Klopidogrel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Klopidogrel był oceniany ze względu na bezpieczeństwo u więcej niż 44 000 pacjentów, którzy brali udział w badaniach klinicznych, w tym ponad 12 000 pacjentów leczonych przez rok lub dłużej. W sumie w badaniu CAPRIE klopidogrel w dawce 75mg/dobę był porównywalny z ASA w dawce 325 mg/dobę bez względu na wiek, płeć i rasę. Klinicznie istotne niepożądane reakcje obserwowane w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY COMMIT i ACTIVE-A omówiono poniżej. W uzupełnieniu do doświadczeń z badań klinicznych, niepożądane reakcje były zgłaszane spontanicznie.

Krwawienie jest najczęstszą reakcją zgłaszaną zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu do lecznictwa, gdzie było przeważnie zgłaszane podczas pierwszego miesiąca leczenia.

W badaniu CAPRIE, u pacjentów leczonych albo klopidogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków dla klopidogrelu i ASA była podobna.

W badaniu CURE nie stwierdzono zwiększenia częstości poważnych krwawień po zastosowaniu klopidogrelu i ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia ponad pięć dni przed operacją. U pacjentów, którzy pozostawiali na leczeniu w ciągu pięciu dni do operacji przeszczepu omijającego, częstość zdarzeń wynosiła 9,6% dla klopidogrelu i ASA i 6,3% dla placebo i ASA.

W badaniu CLARITY wystąpiło ogółem zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej klopidogrelem z ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z ASA. Częstość występowania dużych krwawień była podobna w obu. Istniała zgodność pomiędzy podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjściową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny.

W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozamózgowych oraz krwawień mózgowych był mały i zbliżony w obu grupach.

W badaniu ACTIVE-A odsetek dużych krwawień był większy w grupie otrzymującej klopidogrel i ASA niż w grupie placebo i ASA (6,7% oraz 4,3% odpowiednio). Duże krwawienia w większości przypadków były pozaczaszkowe w obu grupach (5,3% w grupie klopidogrel z ASA; 3,5% w grupie placebo z ASA), głównie przewodu pokarmowego (3,5% i 1,8% odpowiednio). Przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego w grupie leczonej klopidogrelem z ASA były częstsze w porównaniu do grupy placebo z ASA (1,4% w porównaniu do 0,8% odpowiednio). Brak statystycznie istotnych różnic między grupami w wystąpieniu krwawień zakończonych zgonem (1,1% w grupie klopidogrelu z ASA i 0,7% w grupie placebo z ASA) oraz udarów krwotocznych (0,8% i 0,6% odpowiednio).

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych albo były spontanicznie zgłaszane przedstawiono w tabeli poniżej. Ich częstość zdefiniowano stosując następujące konwencje: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) (patrz punkt 4.4), niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, agranulocytoza, ciężka małopłytkowość, granulocytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego				Choroba posurowicza, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				Omamy, stan splątania.
Zaburzenia układu nerwowego		Krwawienie wewnątrzczaszkowe (zgłaszano, że niektóre przypadki były śmiertelne), bóle głowy, parestezje, zawroty głowy		Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka		Krwawienia oczne (dospojówkowe, wewnątrzgałkowe, dosiatkówkowe)		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia naczyńiowe	Krwiak			Ciężki krwotok, krwotok z ran operacyjnych, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienia z nosa			Krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie, krwotok płucny), skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok przewodu pokarmowego, biegunka, bóle brzucha, niestrawność	Wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, wymioty, nudności, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów	Krwotok pozaotrzewnowy	Krwotok przewodu pokarmowego i pozaotrzewnowy z zejściem śmiertelnym, zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego (w tym wrzodziejące oraz limfocytowe zapalenie

				jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Siniaczenie	Wysypka, świąd, krwawienia skórne (plamica)		Pęcherzowe zapalenie skóry (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy), obrzęk naczynioruchowy, wysypka rumieniowa, pokrzywka, wyprysk, liszaj płaski
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe), zapalenie stawów, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz		Zapalenie kłębuszkowe nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Krwawienie w miejscu wkłucia			Gorączka
Badania diagnostyczne		Wydłużenie czasu krwawienia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby płytek		

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w następstwie podawania kłopidogrelu może prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia i wynikających z tego powikłań w postaci krwawień. W przypadku zaobserwowania krwawień należy rozważyć odpowiednie leczenie. Nie znaleziono antidotum dla farmakologicznego działania kłopidogrelu. Jeśli wymagana jest szybka poprawa wydłużonego czasu krwawienia, to przetoczenie płytek może odwrócić skutki działania kłopidogrelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny,
Kod ATC: B01AC04.

Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek klopidogrel musi zostać metabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Czynny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego płytki poddane działaniu klopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7 do 10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ czynny metabolit klopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne produkty lecznicze, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

Wielokrotne dawki 75 mg na dobę powodują od pierwszego dnia znaczne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek, które stopniowo narasta i osiąga stan równowagi między dniem 3 a dniem 7. W stanie równowagi, średni poziom hamowania obserwowany po dawce 75 mg na dobę wynosił między 40% a 60%. Agregacja płytek i czas krwawienia stopniowo powracają do wartości wyjściowych, zazwyczaj w ciągu 5 dni po zaprzestaniu leczenia.

Bezpieczeństwo i skuteczność klopidogrelu były oceniane w pięciu badaniach przeprowadzonych metodą podwójnej ślepej próby z udziałem ponad 88 000 pacjentów: badanie CAPIRE, porównujące klopidogrel z ASA, i badania CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A porównujące klopidogrel z placebo, oba produkty lecznicze podawane w skojarzeniu z ASA oraz innym standardowym leczeniem.

Świeży zawał mięśnia sercowego (ang. MI - *Myocardial Infarction*), świeży udar niedokrwienny lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych

Badanie CAPRIE obejmowało 19 185 pacjentów z zakrzepicą w przebiegu objawowej miażdżycy, która manifestowała się jako świeży zawał mięśnia sercowego (<35 dni), świeży udar niedokrwienny (między 7 dniami a 6 miesiącami) lub rozpoznana choroba tętnic obwodowych (ang. PAD - *Peripheral Arterial Disease*). Pacjenci byli randomizowani do klopidogrelu 75 mg/dobę lub ASA 325 mg/dobę i byli obserwowani przez od 1 do 3 lat. W podgrupie z zawałem mięśnia sercowego, większość pacjentów otrzymywała ASA przez pierwsze kilka dni po ostrym zawale mięśnia sercowego.

Klopidogrel, w porównaniu z ASA, znacząco zmniejszał częstość występowania nowych incydentów niedokrwiennych (równorzędny punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i śmierć z przyczyn naczyniowych). W analizie zgodniej z zaplanowanym leczeniem [analiza ITT (ang.)], zaobserwowano 939 incydentów w grupie stosującej klopidogrel i 1020 incydentów z ASA (względne zmniejszenie ryzyka (ang. RRR- *Relative Risk Reduction*) 8,7 %, [95% CI:0,2-16,4]; p=0,045), co oznacza na każdych 1000 pacjentów leczonych przez 2 lata ochronę do 10 [CI:0-20] dodatkowych pacjentów przed wystąpieniem nowego incydentu niedokrwienia. Analiza ogólnej umieralności, jako wtórnego punktu końcowego, nie wykazała jakichś znaczących różnic pomiędzy klopidogrelem (5,8%) a ASA (6,0%).

W analizie podgrup wydzielonych na podstawie stanów kwalifikujących do włączenia do badania (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i PAD) korzyść wydaje się być największa (osiągając znamienność statystyczną przy p=0,003) u pacjentów włączonych z powodu PAD (szczególnie tych, którzy również przeżyli zawał mięśnia sercowego w wywiadzie) (RRR=23,7%; CI:8,9 do 36,2) i

mniejsza (nie różna znamienne od ASA) u pacjentów z udarem (RRR=7,7%; CI:-5,7 do 18,7 [p=0,258]). U pacjentów, którzy zostali włączeni do badania jedynie na podstawie świeżego zawału mięśnia sercowego, kłopidogrel był liczbowo gorszy, ale nie różnił się statystycznie od ASA (RRR=-4,0%; CI: -22,5 do 11,7 [p=0,639]). Ponadto, analiza podgrup na podstawie wieku sugerowała, że korzyść ze stosowania kłopidogrelu u pacjentów powyżej 75 lat była mniejsza niż to zaobserwowano u pacjentów ≤ 75 lat.

Ponieważ badanie CAPRIE nie pozwoliło na ocenę skuteczności leczenia w indywidualnych podgrupach, dlatego nie jest jasne, czy różnice w zmniejszeniu względnego ryzyka w obrębie wyróżnionych wskazań są rzeczywiste, czy są wynikiem przypadku.

Migotanie przedsionków

Odrębne badania ACTIVE-W i ACTIVE-A należące do programu ACTIVE, prowadzono u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których wystąpił przynajmniej jeden czynnik ryzyka incydentów naczyniowych. Zgodnie z kryteriami naboru, do badania ACTIVE-W wybrano kandydatów odpowiednich do leczenia antagonistami witaminy K (VKA) (takimi jak warfaryna). Do badania ACTIVE-A wybrano pacjentów, którzy nie mogli otrzymywać VKA (nie mogli lub nie wyrazili zgody na leczenie VKA).

Badanie ACTIVE-W wykazało, że leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K było bardziej skuteczne niż kłopidogrel i ASA.

ACTIVE-A (N=7,554) było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, które porównywało podawanie kłopidogrelu 75 mg/dobę razem z ASA (N=3,772) do placebo z ASA (N=3,782). Zalecana dawka ASA wynosiła 75 mg do 100 mg/dobę. Pacjenci byli leczeni do 5 lat.

Pacjenci przyjęci do program badań ACTIVE mieli udokumentowane migotanie przedsionków, czyli ciągle migotanie przedsionków lub przynajmniej 2 epizody napadowego migotania przedsionków w ciągu ostatnich 6 miesięcy, oraz co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: wiek powyżej 75 lat lub wiek 55 do 74 lat i cukrzyca leczona farmakologicznie, lub udokumentowany przebyty zawał mięśnia sercowego lub choroba wieńcowa serca; leczenie nadciśnienia; udar w wywiadzie, przemijające niedokrwienie mózgu, lub zator naczyń ogólnoustrojowy niezwiązany z ośrodkowym układem nerwowym; zaburzenia czynnościowe lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory <45%; lub udokumentowana choroba naczyń obwodowych. Średnia wskaźnika CHADS2 wynosiła 2,0 (zakres 0-6).

Główne kryteria wykluczające stanowiły: udokumentowana choroba wrzodowa układu pokarmowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; przebyte krwawienie wewnątrzmożgowe, znaczna małopłytkowość (liczba płytek krwi <50 x 10⁹/l); konieczność podania kłopidogrelu lub doustnego leku przeciwzakrzepowego; lub nietolerancja którejkolwiek z dwóch substancji.

73% pacjentów wybranych do badania ACTIVE-A nie mogło przyjmować VKA z powodu przeciwwskazań lekarskich związanych z niemożnością monitorowania zgodności INR, predyspozycji do upadków lub urazów głowy, lub specyficznego ryzyka krwawienia; u 26% pacjentów decyzja lekarza wynikała z braku zgody pacjenta na przyjmowanie VKA.

W populacji pacjentów było 41,8% kobiet. Średnia wieku wynosiła 71 lat, 41,6% pacjentów miało ≥ 75 lat. 23,0% pacjentów otrzymywało leki przeciwarytmiczne, 52,1% beta-blokery, 54,6% inhibitory ACE, oraz 25,4% statyny.

Liczba pacjentów, która osiągnęła pierwotny punkt końcowy (czas do pierwszego epizodu udaru, zawału mięśnia sercowego, zatorowości ogólnoustrojowej poza OUN lub zgonu z przyczyn

naczyniowych) wyniosła 832 (22,1%) w grupie leczonej kłopidogrelem z ASA oraz 924 (24,4%) w grupie placebo z ASA (względne zmniejszenie ryzyka o 11,1%; 95% CI o 2,4% do 19,1%; $p=0,013$), głównie z wyniku znacznego zmniejszenia występowania incydentów udarów. Udary wystąpiły u 296 (7,8%) pacjentów otrzymujących kłopidogrel z ASA i u 408 (10,8%) pacjentów otrzymujących placebo z ASA (względne zmniejszenie ryzyka, 28,4%; 95% CI, 16,8% do 38,3%; $p=0,00001$).

Dzieci i młodzież

W badaniu ze zwiększaniem dawki, obejmującym 86 noworodków lub niemowląt w wieku do 24 miesięcy z grupy wysokiego ryzyka zakrzepicy (PICOLO) kłopidogrel oceniano w kolejnych dawkach 0,01, 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u noworodków i niemowląt oraz w dawce 0,15 mg/kg mc. wyłącznie u niemowląt. Dawka 0,2 mg/kg mc. powodowała średnie procentowe zahamowanie na poziomie 49,3% (agregacji płytek indukowanej 5 μ M ADP), co było porównywalne z danymi uzyskanymi u dorosłych przyjmujących kłopidogrel w dawce 75 mg/dobę.

W randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (CLARINET), 906 dzieci (noworodków i niemowląt) z wrodzoną siniczą wadą serca, u których w ramach leczenia paliatywnego zastosowano zespolenie tętnicze systemowo-płucne, przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej kłopidogrel w dawce 0,2 mg/kg mc. ($n=467$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n=439$), jednocześnie z leczeniem podstawowym do czasu przeprowadzenia operacji drugiego stopnia. Średni czas od paliatywnej operacji wykonania zespolenia do pierwszego podania badanego produktu leczniczego wynosił 20 dni. Około 88% pacjentów otrzymywało równocześnie kwas acetylosalicylowy (w dawce od 1 do 23 mg/kg/dobę). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem pierwszorzędowego równorzędnego punktu końcowego (zgonu, zakrzepicy zespolenia lub interwencji kardiologicznej) przed ukończeniem 120 dni życia po zdarzeniu uznanym za mające charakter zakrzepowy (89 [19,1%] w grupie kłopidogrelu i 90 [20,5%] w grupie placebo) (patrz punkt 4.2). Najczęściej odnotowywanym działaniem niepożądanym w grupach zarówno kłopidogrelu, jak i placebo, było krwawienie; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości krwawień. W długotrwałej obserwacji bezpieczeństwa w fazie przedłużenia tego badania, 26 pacjentów z zespoleniem ciągle istniejącym w chwili ukończenia jednego roku życia otrzymywało kłopidogrel do 18 miesiąca życia. W trakcie tej długotrwałej obserwacji nie stwierdzono jakichkolwiek nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Przeprowadzono badania CLARINET i PICOLO z użyciem sporządzanego przed podaniem roztworu kłopidogrelu. W badaniu względnej dostępności biologicznej u dorosłych po podaniu sporządzonego roztworu kłopidogrelu stwierdzono podobny stopień i nieco większą szybkość wchłaniania głównego krążącego (nieczynnego) metabolitu w porównaniu z zarejestrowaną tabletką.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczych i powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę, kłopidogrel jest szybko wchłaniany. Średnie maksymalne stężenie niezmiennego kłopidogrelu (około 2,2 – 2,5 ng/ml po jednej dawce 75 mg produktu) występuje około 45 minut po podaniu produktu. Na podstawie wydalania metabolitów kłopidogrelu z moczem stwierdzono, że lek wchłania się co najmniej w 50%.

Dystrybucja

Kłopidogrel i główny krążący (nieaktywny) metabolit wiążą się odwracalnie *in vitro* z białkami osocza ludzkiego (odpowiednio 98% i 94%). Wiązanie do *in vitro* nie ulega wysyceniu w szerokim zakresie stężeń.

Metabolizm

Klopidogrel jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W warunkach *in vitro* jak i *in vivo* metabolizm leku odbywa się poprzez dwa główne szlaki metaboliczne: w pierwszym udział biorą esterazy hydrolizując klopidogrel do nieaktywnej pochodnej – kwasu karboksylowego (stanowi 85% krążących w osoczu metabolitów), natomiast w drugim pośredniczą liczne izoenzymy cytochromu P450. Początkowo klopidogrel jest metabolizowany do metabolitu pośredniego – 2-oksoklopidogrelu, który następnie ulega przekształceniu w czynny metabolit, pochodną tiolową klopidogrelu. Proces ten *in vitro* regulowany jest przez izoenzymy CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Czynny metabolit tiolowy, który wyizolowano *in vitro*, szybko i nieodwracalnie wiąże się z receptorami płytek krwi, hamując ich agregację.

C_{max} czynnego metabolitu jest dwukrotnie większe po pojedynczej dawce nasycającej 300 mg klopidogrelu, niż po czterech dniach leczenia podtrzymującego dawką 75 mg. C_{max} występuje po około 30 do 60 minutach od przyjęcia dawki.

Wydalenie

Po doustnej dawce klopidogrelu znakowanego ^{14}C u ludzi w przybliżeniu 50% było wydalone z moczem i w przybliżeniu 46% z kałem w 120-godzinny okres po podaniu. Po podaniu pojedynczej dawki 75 mg klopidogrelu okres półtrwania wynosił ok. 6 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji głównego krążącego metabolitu wynosił 8 godzin po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu.

Farmakogenetyka

CYP2C19 pośredniczy w powstawaniu zarówno czynnego metabolitu jak i metabolitu pośredniego – 2-oksoklopidogrelu. Farmakokinetyka i przeciwplatetkowe działanie czynnego metabolitu klopidogrelu, oceniane *ex vivo* w teście agregacji płytek krwi, różnią się w zależności od genotypu CYP2C19. Allele CYP2C19*1 odpowiada prawidłowemu metabolizmowi, natomiast allele: CYP2C19*2 i CYP2C19*3 są nieaktywne. Allele CYP2C19*2 i CYP2C19*3 stanowią większość alleli o zmniejszonej aktywności u osób rasy białej (85%) i (99%) rasy żółtej. Inne allele związane z brakiem metabolizmu lub zmniejszonym metabolizmem występują rzadziej i są to: CYP2C19*4, *5, *6, *7 i *8. Pacjent ze słabym metabolizmem będzie posiadać dwa nieaktywne allele z wymienionych powyżej. Opublikowane dane podają, że częstość występowania genotypu ze słabym metabolizmem CYP2C19 występuje u około 2% u osób rasy białej, 4% rasy czarnej i u 14% rasy żółtej. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta.

W badaniu naprzemiennym obejmującym 40 zdrowych ochotników, po 10 z każdej z czterech grup typu metabolizmu CYP2C19 (bardzo szybki, intensywny, średni i słaby), oceniano farmakokinetykę i działanie przeciwplatetkowe po zastosowaniu 300 mg a następnie 75 mg/dobę oraz 600 mg a następnie 150 mg/dobę, każdy podawany w sumie przez 5 dni (stan równowagi). Nie stwierdzono istotnych różnic w ekspozycji na czynny metabolit i średniej hamowania agregacji płytek (ang. IPA – *Inhibition of Platelet Aggregation*) między pacjentami z bardzo szybkim, intensywnym i średnim metabolizmem. U osób ze słabym metabolizmem ekspozycja na czynny metabolit była mniejsza o 63-71% w porównaniu z osobami z intensywnym metabolizmem. Przy stosowaniu schematu 300 mg/75 mg działanie przeciwplatetkowe było słabsze u pacjentów ze słabym metabolizmem, ze średnią IPA (5 μ M ADP) wynoszącą 24% (24 godziny) i 37% (Dzień 5) w porównaniu do IPA 39% (24 godziny) i 58% (Dzień 5) u osób z intensywnym metabolizmem, oraz 37% (24 godziny) i 60% (Dzień 5) u osób ze średnim metabolizmem. Podczas podawania osobom ze słabym metabolizmem schematu 600 mg/150 mg, ekspozycja na czynny metabolit była większa, niż przy schemacie 300 mg/75 mg. Dodatkowo, IPA wynosiła 32% (24 godziny) i 61% (Dzień 5), czyli więcej, niż u osób ze słabym metabolizmem przyjmujących 300 mg/75 mg i podobnie do innych grup metabolizmu CYP2C19 otrzymujących schemat 300 mg/75 mg. Optymalny schemat dawkowania w tej populacji pacjentów nie został w badaniach klinicznych ustalony.

Podobne do powyższych wyniki otrzymano w wyniku meta-analizy obejmującej 6 badań i 335 pacjentów leczonych kłopidogrelem w stanie równowagi, która wykazała, że ekspozycja na czynny metabolit była mniejsza o 28% u pacjentów ze średnim metabolizmem i o 72% u pacjentów ze słabym metabolizmem, natomiast hamowanie agregacji płytek (5 μ M ADP) było zmniejszone z różnicą w IPA wynoszącą odpowiednio 5,9% i 21,4%, w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

Wpływ genotypu CYP2C19 na kliniczne wyniki u pacjentów leczonych kłopidogrelem nie był oceniany w prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Przeprowadzono jednak wiele analiz retrospektywnych w celu oceny tego wpływu u pacjentów leczonych kłopidogrelem, dla których znane były wyniki rodzaju genotypu: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), oraz ACTIVE-A (n=601), jak również liczne opublikowane badania kohortowe.

W badaniu TRITON-TIMI 38 i w 3 z badań kohortowych (Collet, Sibbing i Giusti) w połączonej grupie pacjentów ze średnim i słabym metabolizmem stwierdzono większy wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał mięśnia sercowego i udar) lub zakrzepicy w stencie w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniu CHARISMA i w jednym badaniu kohortowym (Simon) zwiększony wskaźnik zdarzeń zaobserwowano tylko u pacjentów ze słabym metabolizmem w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem.

W badaniach CURE, CLARITY, ACTIVE-A oraz w jednym z badań kohortowych (Trenk) nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zdarzeń ze względu na stan metabolizmu.

Żadna z tych analiz nie była odpowiednia, aby wykazać różnice w wynikach leczenia u pacjentów ze słabym metabolizmem.

Szczególne populacje

Farmakokinetyka czynnego metabolitu kłopidogrelu nie jest znana w tych szczególnych populacjach.

Zaburzenia czynności nerek

Po wielokrotnych dawkach 75 mg kłopidogrelu na dobę u osób z ciężką chorobą nerek (klirens kreatyniny od 5 do 15 ml/min), hamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było mniejsze (25%) niż obserwowane u zdrowych osób, jakkolwiek przedłużenie krwawienia było podobne do tego, które obserwowano u zdrowych osób otrzymujących 75 mg kłopidogrelu na dobę.

Ponadto, kliniczna tolerancja była dobra u wszystkich pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Po powtarzanych dawkach doustnych 75 mg na dobę przez 10 dni u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek było porównywalne do reakcji u zdrowych osób. Średni czas krwawienia był również podobny w obu grupach.

Rasa

Rozpowszechnienie alleli CYP2C19 wpływających na średni lub słaby metabolizm CYP2C19 różni się w poszczególnych rasach lub grupach etnicznych (patrz Farmakogenetyka). Z uwagi na ograniczoną ilość danych dostępnych w piśmiennictwie nie możliwe jest określenie wpływu genotypów CYP na efekty kliniczne leczenia kłopidogrelem u populacji żółtej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas badań nieklinicznych u szczura i pawiana, najczęściej obserwowanymi objawami były zmiany w wątrobie. Występowały one przy dawkach odpowiadających co najmniej 25-krotnej

ekspozycji spotykanej u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę i były konsekwencją oddziaływania na wątrobowe enzymy metabolizujące. Nie obserwowano wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące u ludzi otrzymujących kłopidogrel w dawce terapeutycznej.

Po bardzo dużych dawkach odnotowano również u szczura i pawiana złą żołądkową tolerancję kłopidogrelu (zapalenie błony śluzowej żołądka, nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) wymioty).

Nie było dowodów na działanie rakotwórcze gdy podawano kłopidogrel przez 78 tygodni myszom i 104 tygodnie szczurom w dawkach do 77 mg/kg mc. na dobę (odpowiadających co najmniej 25-krotnie ekspozycji u ludzi otrzymujących dawkę kliniczną 75 mg/dobę).

Kłopidogrel był stosowany w szeregu badań genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* i nie wykazywał działania genotoksycznego.

Kłopidogrel nie miał wpływu na płodność u samców i samic szczurów i nie był teratogeny ani u szczurów ani u królików. Kłopidogrel podawany szczurom w okresie laktacji powodował niewielkie opóźnienie w rozwoju potomstwa. Specjalne badania farmakokinetyczne przeprowadzone przy użyciu znakowanego radioaktywnie kłopidogrelu wykazały, że związek macierzysty lub jego metabolity są wydzielane do mleka. Nie można zatem wykluczyć skutku bezpośredniego (niewielkiej toksyczności) oraz pośredniego (pogorszenie smaku).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy

Otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Czynnik polerujący:

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym zawierające:

14, 28, 30, 50, 84, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Labormed Pharma S.A.
Theodor Pallady Blvd. 44B
3rd District, Bukareszt
Rumunia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16315

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.12.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18/11/2011