

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg Clopidogrel (als besilaat).
Hulpstoffen: elke tablet bevat 3,80 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, marmerachtige, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

- Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Patiënten die lijden aan acuut coronair syndroom:
 - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan geplaatst na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
 - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- Volwassenen en ouderen
Clopidogrel dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg te worden gegeven, met of zonder voedsel.

Bij patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:

- Acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf): de behandeling met Clopidogrel moet gestart worden met een eenmalige oplaaddosis van 300 mg en daarna voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur (ASA) 75 mg-325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASA geassocieerd zijn met een hoger risico op bloedingen, is het aanbevolen geen hogere dosis ASA te nemen dan 100 mg. De optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen een gebruik tot 12 maanden, en het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging: Clopidogrel dient toegediend te worden als eenmaal daagse dosis van 75 mg met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASA en met of zonder trombolytica. Voor patiënten ouder dan 75 jaar moet Clopidogrel

- **Farmacogenetica**
Patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme zijn in verband gebracht met een verminderde respons op Clopidogrel. Het optimale doseringsschema voor patiënten met een verminderd metabolisme dient nog vastgesteld te worden (zie rubriek 5.2).
- **Kinderen**
De veiligheid en de werkzaamheid van clopidogrel zijn nog niet bewezen bij kinderen en adolescenten.
- **Nierfunctiestoornis**
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
- **Leverfunctiestoornis**
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen en hematologische aandoeningen

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatieremmers, moet Clopidogrel met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa inhibitoren, of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief Cox-2 remmers. De patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden op symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van Clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Indien een patiënt een geplande chirurgische ingreep moet ondergaan waarbij een bloedplaatjesaggregatieremmende werking tijdelijk niet wenselijk is, moet de behandeling met Clopidogrel 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden onderbroken. De patiënt dient de arts en tandarts ervan op de hoogte te stellen dat hij/zij Clopidogrel gebruikt, voordat een eventuele chirurgische ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die letsels met een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels).

De patiënt dient te worden geïnformeerd dat, bij gebruik van Clopidogrel (alleen of in combinatie met ASA), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt, en dat hij/zij alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn/haar arts dient te melden.

Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP)

Zeer zeldzame gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van Clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het geneesmiddel. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie tezamen met neurologische afwijkingen of renale disfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening die een directe behandeling vereist, met inbegrip van plasmaferese.

Recent ischemisch cerebrovasculair accident

Gezien het ontbreken van gegevens kan Clopidogrel niet worden aanbevolen gedurende de eerste 7 dagen na acute ischemische cerebrovasculaire accidenten.

Cytochroom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: Uit literatuur is gebleken dat patiënten met een genetisch verminderde CYP2C19-functie een lagere systemische blootstelling hebben aan de actieve metaboliet van Clopidogrel en een verminderde respons vertonen op bloedplaatjesaggregatiemmers. Daarnaast komen in deze patiëntengroep na een myocardinfarct meer cardiovasculaire gebeurtenissen voor dan bij patiënten met een normale CYP2C19-functie (zie rubriek 5.2).

Omdat Clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van Clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen, afgeraden te worden (zie rubriek 4.5 voor een lijst met CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie Therapeutische ervaring met Clopidogrel bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie De ervaring bij patiënten met matig ernstige leveraandoeningen die mogelijk hemorragische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Clopidogrel 1A Pharma bevat gehydrogeneerde ricinusolie, die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia: de gelijktijdige toediening van Clopidogrel met orale anticoagulantia is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren: Clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren krijgen (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur (ASA): ASA had geen invloed op de door Clopidogrel geïnduceerde remming van de door ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; daarentegen versterkte Clopidogrel wel de werking van ASA op de collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASA tweemaal daags gedurende één dag veroorzaakte evenwel geen significante toename van de verlenging van de bloedingstijd die veroorzaakt wordt door de inname van Clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen Clopidogrel en ASA, leidend tot een verhoogd risico op bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASA werden echter samen toegediend gedurende een periode tot één jaar (zie rubriek 5.1).

Heparine: in een klinische studie, uitgevoerd bij gezonde personen, gaf Clopidogrel geen noodzaak tot aanpassing van de heparinedosis en wijzigde Clopidogrel het effect van heparine op de bloedstolling niet. Gelijktijdige toediening van heparine had geen effect op de door Clopidogrel geïnduceerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Een farmacodynamische interactie tussen Clopidogrel en heparine, leidend tot een verhoogd risico op bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Trombolytica: de veiligheid van de gelijktijdige toediening van Clopidogrel, fibrine en non-fibrine specifieke trombolytica en heparine werd onderzocht bij patiënten met een acuut myocardinfarct. De incidentie van klinisch significante bloedingen was vergelijkbaar met de waargenomen incidentie bij gelijktijdig gebruik van trombolytica en heparine samen met ASA (zie rubriek 4.8).

NSAID's: in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van Clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Het is evenwel op dit moment niet duidelijk of er bij alle NSAID's een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bestaat, omdat interactiestudies met andere NSAID's ontbreken. Derhalve dient gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers en Clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Andere gelijktijdige behandelingen:

Omdat Clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van Clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen, afgeraden te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen zijn onder andere omeprazol en esomeprazol, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, ciprofloxacine, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine en chlooramfenicol.

Protonpompremmers (PPI):

In een cross-over klinische studie werd Clopidogrel (300- mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag) alleen en in combinatie met omeprazol (80 mg gelijktijdig met Clopidogrel) toegediend gedurende 5 dagen. De blootstelling aan de actieve metaboliet van Clopidogrel was met 45% (Dag 1) en 40% (Dag 5) verlaagd als Clopidogrel en omeprazol samen werden toegediend. De gemiddelde remming van de plaatjesaggregatie (IPA) met 5 μ M ADP was met 39% (24 uur) en 21% (Dag 5) verlaagd als Clopidogrel en omeprazol samen werden toegediend. In een andere studie werd aangetoond dat deze interactie niet te voorkomen was door Clopidogrel en omeprazol 12 uur na elkaar toe te dienen, waarschijnlijk als gevolg van het remmende effect van omeprazol op CYP2C19. Het is te verwachten dat esomeprazol een vergelijkbare interactie vertoont met Clopidogrel.

In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie gerapporteerd in termen van majeure cardiovasculaire complicaties. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol of esomeprazol afgeraden te worden (zie rubriek 4.4). Er zijn geen doorslaggevende gegevens beschikbaar over de farmacodynamische interactie van Clopidogrel en andere PPI's.

Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H₂-antihistaminica (met uitzondering van cimetidine dat een CYP2C19-inhibitor is) of antacida, de werking van Clopidogrel verstoren.

Andere geneesmiddelen:

Er is een aantal andere klinische studies verricht met Clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen teneinde eventuele farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer Clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en

nifedipine tezamen. Voorts werd de farmacodynamische activiteit van Clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital of oestrogenen.

De farmacokinetiek van digoxine of van theofylline werd niet gewijzigd door de gelijktijdige toediening van Clopidogrel. Antacida hadden geen invloed op de mate van absorptie van Clopidogrel.

Gegevens uit studies met menselijke levermicrosomen lieten zien dat de carboxylzuurmetaboliet van Clopidogrel de activiteit van Cytochroom P₄₅₀ iso-enzym 2C9 kan remmen. Dit zou eventueel kunnen leiden tot verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen zoals fenytoïne en tolbutamide en de NSAID's, die door Cytochroom P₄₅₀ iso-enzym 2C9 gemetaboliseerd worden. Gegevens uit de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide veilig gelijktijdig met Clopidogrel kunnen worden toegediend.

Afgezien van de hierboven beschreven specifieke informatie met betrekking tot interacties met andere geneesmiddelen werden er geen interactiestudies verricht met Clopidogrel en sommige geneesmiddelen die veel gebruikt worden bij patiënten met atherotrombotische aandoeningen. De patiënten die aan klinische studies met Clopidogrel deelnamen, kregen echter een uiteenlopende reeks van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met inbegrip van diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa antagonist zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante nadelige interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Aangezien er geen klinische gegevens voorhanden zijn over gevallen van gebruik van Clopidogrel tijdens de zwangerschap, is het als voorzorgsmaatregel beter om tijdens de zwangerschap geen Clopidogrel te gebruiken.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of Clopidogrel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben de excretie van Clopidogrel in de moedermelk aangetoond. Als voorzorgsmaatregel mag borstvoeding tijdens de behandeling met Clopidogrel niet voortgezet worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Clopidogrel heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 42.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van meer dan 9.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE, CURE, CLARITY en COMMIT studies zijn hieronder beschreven. Globaal was Clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE, ongeacht leeftijd, geslacht en ras. Naast meldingen tijdens de klinische studies, werden nevenwerkingen spontaan gerapporteerd.

Bloeding is de reactie die het vaakst werd gerapporteerd zowel tijdens klinische studies als in de post-marketing ervaring; meestal tijdens de eerste maand van de behandeling.

In CAPRIE bedroeg de totale frequentie van alle bloedingen 9,3% bij patiënten die behandeld werden met Clopidogrel of ASA. De frequentie van ernstige gevallen bedroeg 1,4% voor Clopidogrel en 1,6% voor ASA.

In CURE was de incidentie van ernstige bloedingen voor Clopidogrel + ASA dosisafhankelijk van ASA (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), net als de incidentie van ernstige

bloedingen onder placebo + ASA (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). Het risico op bloedingen (levensbedreigende, ernstige, minder ernstige en andere) verminderde tijdens de duur van de studie: 0-1 maand (Clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 maanden (Clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 maanden (Clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 maanden (Clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 maanden (Clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).

Er was geen exces aan ernstige bloedingen met Clopidogrel + ASA binnen de 7 dagen na een coronaire bypasstransplantatie bij patiënten die de behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet (4,4% Clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Bij patiënten die onder behandeling bleven binnen de 5 dagen van een bypass-ingreep, was de incidentie 9,6% voor Clopidogrel + ASA, en 6,3% voor placebo + ASA.

In CLARITY is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met Clopidogrel + ASA (17,4%) versus de groep met placebo + ASA (12,9%). De incidentie van sterke bloedingen was soortgelijk in beide groepen (1,3% in de groep met Clopidogrel + ASA versus 1,1% in de groep met placebo + ASA). Dit was consistent in de subgroepen van patiënten gedefinieerd naar basiskarakteristieken en type behandeling met fibrinolytica of heparine.

In COMMIT was de mate van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen (0,6% in de groep met Clopidogrel + ASA versus 0,5% in de groep met placebo + ASA).

De bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven. De frequentie wordt als volgt omschreven: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, granulocytopenie, anemie
Immuunsysteem- aandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen
Oogaandoeningen		oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie
Maagdarm- stelselaandoeningen	Gastrointestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa of lymfocytair colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme), angioedeem, erythemateuze rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urine- aandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Bloeding op plaats van injectie			Koorts
Onderzoeken		Verlengde bloedingstijd, gedaald aantal neutrofielen, gedaald aantal plaatjes		

4.9 Overdosering

Overdosering na toediening van Clopidogrel kan tot verlengde bloedingstijden en vervolgens tot bloedingscomplicaties leiden. Een passende therapie dient overwogen te worden indien zich bloedingen voordoen. Er is geen antidotum gevonden voor de farmacologische activiteit van Clopidogrel. Indien snelle correctie van de verlengde bloedingstijd vereist is, kan een bloedplaatjestransfusie de effecten van Clopidogrel opheffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedplaatjesaggregatieremmers excl. heparine, ATC-code: B01AC04.

Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metabolieten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliet te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van Clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y₁₂-receptor op de trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding irreversibel is, zijn de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale werking van de trombocyten plaats met dezelfde snelheid als de vervanging van de trombocyten. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

Omdat de actieve metaboliet gevormd wordt door CYP450-enzymen, waarvan sommige polymorf zijn of kunnen worden geremd door andere geneesmiddelen, zullen niet alle patiënten een adequate bloedplaatjesremming hebben.

Herhaalde doses van 75 mg per dag veroorzaakten vanaf de eerste dag een krachtige remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie; deze nam geleidelijk toe en bereikte een steady state tussen dag 3 en dag 7. Tijdens de steady state bedroeg de gemiddelde mate van remming 40% tot 60% bij een dosis van 75 mg per dag. Bloedplaatjesaggregatie en bloedingstijd keerden geleidelijk terug tot de uitgangswaarden, meestal binnen 5 dagen na stopzetting van de behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van Clopidogrel zijn geëvalueerd in 4 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 80.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij Clopidogrel met ASA werd vergeleken en de CURE, CLARITY en COMMIT studies waarbij Clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASA en andere standaardbehandelingen.

Recent myocardinfarct (MI), recent CVA of aangetoonde perifere arteriële ziekte

De CAPRIE-studie omvatte 19.185 patiënten met atherotrombose die tot uiting kwam in de vorm van een recent myocardinfarct (< 35 dagen), een recent ischemisch cerebrovasculair accident (tussen 7 dagen en 6 maanden) of van een vastgestelde perifere arteriële aandoening (peripheral arterial disease, PAD). De patiënten werden aselekt behandeld met Clopidogrel 75 mg/dag of ASA 325 mg/dag en werden gedurende 1 tot 3 jaar gevolgd. In de myocardinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardinfarct.

Het gebruik van Clopidogrel leidde tot een significante daling van de incidentie van nieuwe ischemische complicaties (gecombineerd evaluatiecriterium van myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en vasculaire sterfte) in vergelijking met ASA. In de "intention to treat" analyse werden 939 complicaties waargenomen in de Clopidogrel-groep en 1.020 complicaties met ASA (een relatieve risicoreductie (RRR) van 8,7%, [95% CI: 0,2-16,4%]; p = 0,045), hetgeen wil

zeggen dat, voor elke 1.000 patiënten die 2 jaar behandeld worden, er tot 10 [CI: 0 tot 20] patiënten extra gespaard zullen blijven van een nieuwe ischemische aanval. De analyse van de totale mortaliteit als secundair evaluatiecriterium liet geen significant verschil zien tussen Clopidogrel (5,8%) en ASA (6,0%).

In een subgroepanalyse per aandoening die een inclusiecriteria was (myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en PAD) bleek het voordeel het sterkst (statistische significantie werd bereikt bij $p = 0,003$) bij patiënten die PAD hadden (in het bijzonder diegenen met een voorgeschiedenis van een myocardinfarct hadden) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASA) bij patiënten met een cerebrovasculair accident (RRR= 7,3%; CI: -5,7 tot 18,7 ($p=0,258$)). Bij patiënten die alleen op basis van een recent myocardinfarct in de studie geïnccludeerd waren, was Clopidogrel numeriek inferieur aan, maar niet statistisch significant verschillend van, ASA (RRR= -4,0%; CI: -22,5 tot 11,7 ($p=0,639$)). Bovendien gaf een subgroepanalyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van Clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten ≤ 75 jaar.

Omdat de CAPRIE-studie niet opgezet was om de effectiviteit in de individuele subgroepen te analyseren, is het niet duidelijk of de verschillen in relatieve risicoreductie tussen de verschillende aandoeningen die als inclusiecriteria golden, reëel zijn of berusten op toeval.

Acuut coronair syndroom

De CURE-studie sloot 12.562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om Clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag $N = 6.259$) of placebo ($N = 6.303$) te krijgen, beide in combinatie met ASA (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot één jaar. In de CURE-studie werden 823 (6,6%) patiënten gelijktijdig behandeld met een GPIIb/IIIa-receptor antagonist. Bij meer dan 90% van de patiënten werd heparine toegediend en de relatieve incidentie van bloedingen bij de groep behandeld met Clopidogrel vs. die behandeld met placebo werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige heparinebehandeling.

Het aantal patiënten dat een primair eindpunt bereikte [cardiovasculair (CV) overlijden, myocardinfarct (MI), of CVA] was 582 (9,3%) in de groep behandeld met Clopidogrel en 719 (11,4%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 20% (95% CI van 10%-28%; $p = 0,00009$) voor de groep behandeld met Clopidogrel (een relatieve risico-reductie van 17% werd vastgesteld wanneer de patiënten op een conservatieve wijze werden behandeld, wanneer zij een percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) met of zonder stent ondergingen was dat 29% en wanneer zij een coronaire arteriële bypass graft (CABG) ondergingen was dit 10%. Nieuwe cardiovasculaire complicaties (het primaire eindpunt) werden vermeden, met een relatieve risicoreductie van 22% (CI: 8,6 tot 33,4), 32% (CI: 12,8 tot 46,4), 4% (CI: -26,9 tot 26,7), 6% (CI: -33,5 tot 34,3) en 14% (CI: -31,6 tot 44,2) respectievelijk tijdens de studieintervallen van 0 tot 1, van 1 tot 3, van 3 tot 6, van 6 tot 9 en van 9 tot 12 maanden. Bijgevolg was het waargenomen voordeel in de Clopidogrel + ASA groep na meer dan 3 maanden behandeling niet verder toegenomen terwijl het risico op bloeding bleef bestaan (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van Clopidogrel in de CURE-studie was geassocieerd met een daling van de noodzaak van een trombolytische behandeling (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) en van GPIIb/IIIa-antagonisten (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Het aantal patiënten dat een co-primair eindpunt bereikte (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie), was 1.035 (16,5%) in de groep behandeld met Clopidogrel en 1.187 (18,8%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI van 6%-21%, $p = 0,0005$)

voor de groep behandeld met Clopidogrel. Dit voordeel was voornamelijk te wijten aan de statistisch significante vermindering van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de met Clopidogrel behandelde groep en 363 (5,8%) in de met placebo behandelde groep]. Er was geen waarneembaar effect op het aantal rehospitalisaties voor instabiele angina.

De resultaten verkregen bij populaties met verschillende kenmerken (met name instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf, lage tot hoge risicograad, diabetes, behoefte aan revascularisatie, leeftijd, geslacht enz.) stemmen overeen met de resultaten van de primaire analyse. Vooral in een post hoc analyse bij 2.172 patiënten (17% van de totale CURE populatie) bij wie een stent werd geplaatst (Stent-CURE), toonden de gegevens voor Clopidogrel in vergelijking met placebo een significante RRR van 26,2% ten gunste van Clopidogrel voor het co-primaire eindpunt (CV overlijden, MI, CVA) en ook een significante RRR van 23,9% voor het tweede co-primaire eindpunt (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie). Daarbij toonde het veiligheidsprofiel van Clopidogrel in deze subgroep van patiënten geen enkel bijzonder probleem. De resultaten van deze subgroep zijn dus in lijn met de algemene studieresultaten.

De voordelen waargenomen met Clopidogrel waren onafhankelijk van andere acute en chronische cardiovasculaire behandelingen (zoals heparine/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonisten, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-inhibitoren). De werkzaamheid van Clopidogrel werd waargenomen onafhankelijk van de dosis van ASA (75-325 mg eenmaal per dag).

De veiligheid en werkzaamheid van Clopidogrel bij patiënten met acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging is geëvalueerd tijdens 2 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblind onderzoeken, CLARITY en COMMIT.

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3.491 patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolytica gepland was. De patiënten kregen Clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, n=1.752) of placebo (n=1.739) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een compositie van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten waarbij geen angiografie plaatsvond, was het primaire eindpunt overlijden of een terugkerend myocardinfarct voor/op dag 8 of ziekenhuisontslag. De patiëntenpopulatie bestond voor 19,7% uit vrouwen en voor 29,2% uit patiënten \geq 65 jaar. In totaal kreeg 99,7% van de patiënten fibrinolytica (fibrinespecifiek: 68,7%, niet fibrinespecifiek: 31,1%), 89,5% heparine, 78,7% bètablokkers, 54,7% ACE-inhibitoren en 63% statinen.

Vijftien procent (15,0%) van de patiënten in de Clopidogrelgroep en 21,7% van de patiënten in de placebo groep bereikten het primaire eindpunt, wat een absolute vermindering van 6,7% en een onregelmatige vermindering van 36% weergeeft in het voordeel van Clopidogrel (95% CI: 24,47%; $p < 0,001$), voornamelijk gerelateerd aan verminderingen in afgesloten infarctgerelateerde arteriën. Dit voordeel was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief leeftijd en geslacht, infarctplaats en het gebruikte type fibrinolytica of heparine.

Het COMMIT-onderzoek met een 2x2 factoriële design omvatte 45.852 patiënten die zich aandienen binnen 24 uur met de waarschijnlijke symptomen van een myocardinfarct met ECG-afwijkingen (zoals ST-stijging, ST-daling of linkerbundeltakblok). De patiënten kregen Clopidogrel (75 mg/dag, n=22.961) of placebo (n=22.891) toegediend in combinatie met ASA (162 mg/dag) gedurende 28 dagen of tot het ontslag uit het ziekenhuis. De co-primaire eindpunten waren overlijden door welke oorzaak dan ook en het eerste voorkomen van een nieuw infarct, CVA of overlijden. De patiëntenpopulatie omvatte 27,8% vrouwen, 58,4% patiënten \geq 60 jaar (26% \geq 70 jaar) en 54,5% patiënten die werden behandeld met fibrinolytica.

Clopidogrel zorgde voor een significante vermindering van het relatieve risico op overlijden door welke oorzaak dan ook met 7% ($p = 0,029$) en het relatieve risico op de combinatie van een nieuw infarct, CVA of overlijden met 9% ($p = 0,002$). Dit komt neer op een absolute vermindering van respectievelijk 0,5% en 0,9%. Dit voordeel trad reeds na 24 uur op en was consistent in de subgroepen naar leeftijd, geslacht en met of zonder fibrinolytica.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt Clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaspiegels van onveranderd Clopidogrel (ongeveer 2,2-2,5 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 75 mg) trad op na ongeveer 45 minuten na inname. Op basis van de uitscheiding van metabolieten van Clopidogrel in de urine is de absorptie tenminste 50 %.

Distributie

Clopidogrel en de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet gaan *in vitro* een reversibele binding aan met humane plasma-eiwitten (respectievelijk 98% en 94%). De binding is *in vitro* niet verzadigbaar binnen een brede concentratiespreiding.

Metabolisme

Clopidogrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Clopidogrel wordt *in vitro* en *in vivo* gemetaboliseerd langs twee belangrijke metabolische routes: één route die gemedieerd wordt door esterasen en door hydrolyse leidt tot het inactieve carboxylzuurderivaat (85% van de circulerende metabolieten), en één route die gemedieerd wordt door meerdere P450-cytochromen. Clopidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot 2-oxo-Clopidogrel, een intermediaire metaboliet. Door de daaropvolgende metabolisatie van 2-oxo-Clopidogrel wordt de actieve metaboliet gevormd, een thiolderivaat van Clopidogrel. *In vitro* verloopt deze metabolische route via CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2B6. De actieve thiolmetaboliet die *in vitro* is geïsoleerd, bindt zich snel en irreversibel aan de bloedplaatjesreceptoren, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd.

Eliminatie

Na een orale dosis van C^{14} -gemerkte Clopidogrel bij de mens werd ongeveer 50 % uitgescheiden in de urine en 46 % in de faeces in een interval van 120 uur na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg is de halfwaardetijd van Clopidogrel ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg 8 uur na eenmalige en herhaalde toediening.

Farmacogenetica

Clopidogrel wordt geactiveerd door verschillende polymorfe CYP450-enzymen. CYP2C19 is betrokken bij zowel de vorming van de actieve metaboliet als de intermediaire metaboliet 2-oxo-Clopidogrel. De farmacokinetiek en de remming van de bloedplaatjesaggregatie van de actieve metaboliet van Clopidogrel verschillen per CYP2C19-genotype, zoals is gebleken uit *ex vivo* onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie. Het allel CYP2C19*1 duidt op een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19*2 en CYP2C19*3 op een verminderd metabolisme duiden. De allelen CYP2C19*2 en CYP2C19*3 vormen 85% van de allelen met verminderde functie bij Kaukasiërs en 99% bij Aziaten. Andere allelen die in verband worden gebracht met een verminderd metabolisme zijn CYP2C19*4, *5, *6, *7 en *8, maar deze komen in de totale populatie minder vaak voor. In de onderstaande tabel worden de gepubliceerde frequenties van de veelvoorkomende fenotypen en genotypen van CYP2C19 weergegeven.

Frequentie van het CYP2C19 fenotype en genotype

	Frequentie (%)		
	Kaukasisch (n=1356)	Afrikaans (n=966)	Aziatisch (n=573)
Hoog metabolisme: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Gemiddeld metabolisme: CYP2C19*1/*2 of *1/*3	26	29	50
Traag metabolisme: CYP2C19*2/*2, *2/*3 of *3/*3	2	4	14

Vooralsnog is de invloed van het genotype CYP2C19 op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet van Clopidogrel bestudeerd bij 227 patiënten in 7 onderzoeken. Na een oplaaddosis van 300 of 600 mg en onderhoudsdoses van 75 mg namen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet af met 30-50% door een verminderd CYP2C19-metabolisme bij patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Een lagere blootstelling aan de actieve metaboliet leidt tot een verminderde remming van de bloedplaatjesaggregatie of een hogere reactiviteit van de resterende bloedplaatjes. Tot nu toe is in 21 onderzoeken met 4.520 patiënten een verminderde respons op de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van Clopidogrel beschreven voor patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Het relatieve verschil in de bloedplaatjesaggregatieremmende respons tussen de genotypen verschilt per onderzoek en is afhankelijk van de gebruikte methode om de respons te beoordelen. Gewoonlijk is dit verschil groter dan 30%.

Het verband tussen het CYP2C19-genotype en het resultaat van de behandeling met Clopidogrel werd geëvalueerd in 2 post-hoc analyses van klinische studies (subonderzoeken van CLARITY [n=465] en TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) en 5 cohort studies (totaal n=6.489). In CLARITY en één van de cohort studies (n=765; Trenk) verschilden de aantallen cardiovasculaire gebeurtenissen niet significant per genotype. In TRITON-TIMI 38 en 3 van de cohort studies (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti) hadden patiënten met een verminderd metabolisme (gemiddeld en traag) vaker cardiovasculaire gebeurtenissen (overlijden, myocardinfarct en beroerte) of stent trombose dan patiënten met een hoog metabolisme. In de vijfde cohort studie (n=2.208; Simon) werd het verhoogde aantal gebeurtenissen alleen waargenomen bij patiënten met een verminderd metabolisme.

Farmacogenetisch onderzoek kan de genotypes die geassocieerd zijn met variabiliteit in CYP2C19-activiteit identificeren.

Mogelijk bestaan varianten van andere CYP450-enzymen die de vorming van de actieve metaboliet van Clopidogrel kunnen beïnvloeden.

Bijzondere populaties

De farmacokinetiek van de actieve metaboliet van Clopidogrel is niet bekend in deze bijzondere populaties.

Nierinsufficiëntie

Na herhaalde doses van 75 mg Clopidogrel per dag bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie lager (25 %) dan die waargenomen bij gezonde proefpersonen, alhoewel de verlenging van de bloedingstijd vergelijkbaar was met die waargenomen bij gezonde proefpersonen die 75 mg Clopidogrel per dag kregen. Bovendien was de klinische verdraagbaarheid bij alle patiënten goed.

Leverinsufficiëntie

Na herhaalde doses van 75 mg Clopidogrel per dag gedurende 10 dagen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie was de remming van ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. De gemiddelde verlenging van de bloedingstijd was ook vergelijkbaar in beide groepen.

Ras

De prevalentie van CYP2C19-allelen die leiden tot een gemiddeld of traag CYP2C19-metabolisme, varieert per ras/ethniciteit (zie Farmacogenetica). In de literatuur zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over Aziatische populaties om de klinische implicatie van genotypering van deze CYP op de klinische uitkomsten te kunnen beoordelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens niet-klinische studies in de rat en de baviaan werden veranderingen in de lever het meest frequent waargenomen. Deze deden zich voor bij doses ter grootte van minstens 25 maal de blootstelling die wordt gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen. Deze veranderingen in de lever waren het gevolg van een effect op de leverenzymen van de stofwisseling. Er werd geen effect op de leverenzymen van de stofwisseling waargenomen bij mensen die Clopidogrel in de therapeutische dosis ontvingen.

Bij zeer hoge doses werd ook een slechte gastrische verdraagbaarheid van Clopidogrel (gastritis, erosies van de maag en/of braken) bij de rat en de baviaan gemeld.

Er waren geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect wanneer Clopidogrel gedurende 78 weken aan muizen en gedurende 104 weken aan ratten werd toegediend in doses gaande tot 77 mg/kg per dag (overeenkomend met minstens 25 maal de blootstelling gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen).

Clopidogrel is getest in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies, waarbij geen genotoxische activiteit werd vastgesteld.

Clopidogrel bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten en was niet teratogeen bij de rat of bij het konijn. Bij toediening aan zogende ratten, bleek Clopidogrel een geringe vertraging in de ontwikkeling van de nakomelingen te veroorzaken. Specifieke farmacokinetische studies met radioactief gemerkt Clopidogrel hebben aangetoond dat de oorspronkelijke stof of de metaboliëten ervan in de melk uitgescheiden worden. Derhalve kan een direct effect (geringe toxiciteit) of een indirect effect (minder aangename smaak) niet uitgesloten worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Macrogol 6000
Microkristallijne cellulose (E460)
Crospovidon type A
Gehydrogeneerde ricinusolie

Filmomhulling:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 14, 28, 30, 50, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten, verpakt in kartonnen doosjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

28.07.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN
DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet waarborgen dat het farmacovigilantiesysteem, zoals beschreven in versie 3.0 in Module 1.8.1. van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen, geïmplementeerd is en functioneert voordat en terwijl het product op de markt is.

Risicomanagementplan

Niet van toepassing.

De aanvraag is gebaseerd op een referentiegeneesmiddel waarvoor er geen aandachtspunten met betrekking tot de veiligheid zijn vastgesteld die bijkomende maatregelen vereisen om risico's te minimaliseren.

PSUR's

Het schema voor PSUR's van het referentieproduct dient gevolgd te worden als schema voor indiening van PSUR's.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmomhulde tabletten
Clopidogrel

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg Clopidogrel (als besilaaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Het bevat ook gehydrogeerde ricinusolie. Zie bijsluiters voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmomhulde tabletten
Clopidogrel

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Acino Pharma GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmomhulde tabletten Clopidogrel

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Clopidogrel 1A Pharma en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Clopidogrel 1A Pharma inneemt
3. Hoe wordt Clopidogrel 1A Pharma ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Clopidogrel 1A Pharma
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CLOPIDOGREL 1A PHARMA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Clopidogrel 1A Pharma bevat het werkzame bestanddeel Clopidogrel, dat tot een groep van geneesmiddelen behoort die bloedplaatjesaggregatieremmers wordt genoemd. Bloedplaatjes (zogenaamde trombocyten) zijn zeer kleine bestanddelen, die samenklonteren tijdens de bloedstolling. Door deze samenklontering te voorkomen, verminderen bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen de kans op vorming van bloedstolsels (een proces dat trombose wordt genoemd).

Clopidogrel 1A Pharma wordt ingenomen om vorming van bloedstolsels (trombi) in de verkalkte bloedvaten (slagaders) te voorkomen, een proces dat bekend staat als atherotrombose, dat kan leiden tot atherotrombotische complicaties (zoals beroerte, hartaanval of overlijden).

U hebt Clopidogrel 1A Pharma voorgeschreven gekregen om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen en om het risico van deze ernstige complicaties te verminderen omdat:

- u een aandoening hebt waarbij de slagaders verharden (ook bekend als atherosclerose), en
- u voorheen een hartaanval hebt gehad of een beroerte of een aandoening hebt die bekend staat als perifere arteriële aandoening (verstoorde doorstroming van het bloed in de armen of benen, veroorzaakt door blokkeringen van de bloedvaten), of
- u een ernstig type pijn op de borst hebt gehad, bekend als “instabiele angina pectoris” of “myocardinfarct” (hartaanval). Voor de behandeling van deze aandoening heeft uw arts misschien een stent geplaatst in de verstopte of vernauwde slagader om de effectieve bloeddoodstroming te herstellen. Uw arts zal u eveneens acetylsalicylzuur (een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten, koorts te verlagen en om bloedstolling te voorkomen) voorschrijven.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CLOPIDOGREL 1A PHARMA GEBRUIKT

Neem Clopidogrel 1A Pharma niet in:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor Clopidogrel of voor één van de andere bestanddelen van Clopidogrel 1A Pharma;
- als u een medische aandoening hebt die momenteel een bloeding veroorzaakt zoals een maagzweer of een bloeding in de hersenen;
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt.

Als u denkt dat één van deze situaties op u van toepassing is, of in alle gevallen van twijfel, dient u uw arts te raadplegen voordat u Clopidogrel 1A Pharma inneemt.

Wees extra voorzichtig met Clopidogrel 1A Pharma:

Als één van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is, dient u, vóór u Clopidogrel 1A Pharma inneemt, dit aan uw arts te melden:

- als u een risico op bloedingen hebt zoals:
 - een aandoening waarbij er een risico is op inwendige bloedingen (zoals een maagzweer)
 - een bloedziekte die kan leiden tot inwendige bloedingen (bloedingen in weefsels, organen of gewrichten van uw lichaam)
 - een recente ernstige verwonding
 - een recente chirurgische ingreep (inclusief een tandheelkundige)
 - een geplande chirurgische ingreep (inclusief een tandheelkundige) binnen de komende zeven dagen.
- als u in de afgelopen 7 dagen een bloedklonter in uw hersenslagader hebt gehad (ischemisch aanval).
- als u een nier- of leveraandoening hebt.

Terwijl u Clopidogrel 1A Pharma inneemt:

- dient u uw arts te vertellen of een operatie (inclusief een tandheelkundige) gepland wordt.
- dient u uw arts onmiddellijk te vertellen of u een medische toestand ontwikkelt (ook bekend als Trombotische Trombocytopenische Purpura of TTP) met koorts en kneuzing onder de huid die als rode gestippelde punten wordt waargenomen, met of zonder onverklaarde extreme vermoeidheid, vergeling van de huid of de ogen (geelzucht) (zie rubriek 4 “MOGELIJKE BIJWERKINGEN”).
- als u zich snijdt of verwondt, kan de bloeding langer duren dan gewoonlijk. Dit heeft te maken met de werking van het geneesmiddel aangezien het bloedklontervorming verhindert. Bij kleine snijwondjes en verwondingen, zoals door snijden of bij het scheren, is dit niet van belang. Als u echter enige twijfel hebt omtrent uw bloeding, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts (zie rubriek 4 “MOGELIJKE BIJWERKINGEN”).
- uw arts kan bloedonderzoek aanvragen.

Kinderen en adolescenten

Clopidogrel 1A Pharma is niet bestemd voor kinderen of adolescenten.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder medisch voorschrift kunt krijgen.

Sommige andere geneesmiddelen kunnen het gebruik van Clopidogrel 1A Pharma beïnvloeden of vice versa.

U dient in het bijzonder uw arts in te lichten als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- orale anticoagulantia, geneesmiddelen gebruikt om de bloedstolling te remmen,
- niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, gewoonlijk gebruikt voor de behandeling van pijn en/of ontstekingen van spieren of gewrichten,
- heparine of een ander geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
- een protonpompremmer (bijv. omeprazol) bij maagklachten,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacine, of chlooramfenicol, geneesmiddelen die gebruikt worden om bacteriële infecties en schimmelinfecties te behandelen,
- cimetidine, een geneesmiddel gebruikt om maagklachten te behandelen,
- fluoxetine, fluvoxamine, of moclobemide, geneesmiddelen gebruikt om een depressie te behandelen,
- carbamazepine of oxcarbazepine, geneesmiddelen gebruikt om bepaalde vormen van epilepsie te behandelen,
- ticlopidine, een ander geneesmiddel om de bloedstolling te remmen.

Als u ernstige pijn op de borst ervaren hebt (instabiele angina pectoris of een hartaanval) kan aan u Clopidogrel 1A Pharma in combinatie met acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen, voorgeschreven worden. Incidenteel gebruik van acetylsalicylzuur (niet meer dan 1.000 mg per 24 uur) zou over het algemeen geen problemen mogen opleveren, maar langdurig gebruik in andere omstandigheden dient met uw arts besproken te worden.

Inname van Clopidogrel 1A Pharma met voedsel en drank

Clopidogrel 1A Pharma kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap en borstvoeding niet in te nemen.

Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn, dient u uw arts of apotheker hiervan op de hoogte te stellen voordat u Clopidogrel 1A Pharma inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Clopidogrel 1A Pharma gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, omdat Clopidogrel niet wordt aanbevolen als u zwanger bent.

Bij inname van Clopidogrel 1A Pharma, dient u uw arts te raadplegen over het geven van borstvoeding.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken door Clopidogrel 1A Pharma wordt beïnvloed.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Clopidogrel 1A Pharma

Clopidogrel 1A Pharma bevat gehydrogeneerde ricinusolie, wat maagklachten of diarree kan veroorzaken.

3. HOE WORDT CLOPIDOGREL 1A PHARMA INGENOMEN

Volg bij inname van Clopidogrel 1A Pharma nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

Als u ernstige pijn op de borst (instabiele angina pectoris of hartaanval) ervaren hebt, kan uw arts u eenmalig 300 mg Clopidogrel 1A Pharma (4 tabletten van 75 mg) voorschrijven om de behandeling te starten. Vervolgens is de gebruikelijke dosering één tablet Clopidogrel 1A Pharma 75 mg per dag, oraal in te nemen, met of zonder voedsel en elke dag op hetzelfde tijdstip.

U dient Clopidogrel 1A Pharma net zolang in te nemen als uw arts u voorschrijft.

Wat u moet doen als u meer van Clopidogrel 1A Pharma heeft ingenomen dan u zou mogen

Raadpleeg uw arts of de spoedgevallendienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gezien het verhoogde risico op bloedingen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Clopidogrel 1A Pharma in te nemen

Als u vergeet een tablet Clopidogrel 1A Pharma in te nemen, maar dit binnen 12 uur na uw gebruikelijke tijdstip van inname merkt, neem uw tablet dan meteen in en neem uw volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in. Als het langer dan 12 uur geleden is, neem dan gewoon de volgende enkele dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Clopidogrel 1A Pharma

Stop de behandeling niet. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u de behandeling beëindigt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Clopidogrel 1A Pharma bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende symptomen vertoont:

- koorts, tekenen van infectie of ernstige vermoeidheid. Deze zijn mogelijk te wijten aan een zeldzaam voorkomende vermindering van bepaalde bloedcellen.
- tekenen van leverproblemen zoals geelverkleuring van de huid en/of van de ogen (geelzucht), al dan niet gepaard gaand met bloedingen die voorkomen onder de huid als rode gestippelde punten en/of verwardheid (zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met Clopidogrel 1A Pharma”).
- zwelling in de mond of huidaandoeningen zoals uitslag en jeuk, blazen van de huid. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

De meest voorkomende bijwerkingen (die optreden bij minder dan 1 tot 10 op de 100 patiënten) die met Clopidogrel worden gemeld zijn bloedingen. De bloedingen kunnen voorkomen als bloedingen in de maag of darmen, blauwe plekken, hematomen (ongewone onderhuidse bloedingen of kneuzingen), neusbloedingen, bloed in de urine. In een klein aantal gevallen werden ook bloedingen in het oog, het hoofd, de longen of de gewrichten gemeld.

Als u gedurende langere tijd bloedt tijdens het gebruik van Clopidogrel 1A Pharma. Als u zich snijdt of verwondt, kan de bloeding langer duren dan gewoonlijk. Dit heeft te maken met de werking van het geneesmiddel aangezien het bloedklontervorming verhindert. Bij kleine snijwondjes en verwondingen, zoals door snijden, of bij het scheren, is dit niet van belang. Als u echter enige twijfel hebt omtrent uw bloeding, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts (zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met Clopidogrel 1A Pharma”).

Bijwerkingen kunnen met een bepaalde frequentie voorkomen die als volgt gedefinieerd wordt:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op 10 de gebruikers
- vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Andere bijwerkingen die bij Clopidogrel werden gemeld, zijn:

- Vaak voorkomende bijwerkingen:
Diarree, buikpijn, indigestie of maagzuur.

- Soms voorkomende bijwerkingen:
Hoofdpijn, maagzweer, braken, misselijkheid, constipatie, overdreven gasvorming in de maag of de darmen, huiduitslag, jeuk, duizeligheid, gevoel van tinteling en verdoving.

- Zelden voorkomende bijwerking:
Draaierigheid.

- Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:
Geelzucht, abdominale pijn met of zonder rugpijn, koorts, ademhalingsmoeilijkheden in associatie met hoest, veralgemeende allergische reacties; zwelling in de mond, bladderen van de huid, huidallergie; ontsteking van de mond (stomatitis); bloeddrukdaling, verwardheid, hallucinaties, gewrichtspijn, spierpijn, veranderingen in de smaak.

Bovendien kan uw arts veranderingen in uw bloed- of urinetesten waarnemen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Clopidogrel 1A Pharma niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op de blisterverpakking na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik Clopidogrel 1A Pharma niet als u zichtbare tekenen van beschadiging van de blisterverpakking of filmomhulde tabletten bemerkt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Clopidogrel 1A Pharma

Het werkzame bestanddeel is Clopidogrel. Elke tablet bevat 75 mg Clopidogrel (als besilaat).

De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern:

Macrogol 6000

Microkristallijne cellulose (E460)

Crospovidon type A

Gehydrogeneerde ricinusolie

Filmomhulling:
Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titaandioxide (E171)

Hoe ziet Clopidogrel 1A Pharma er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, marmerachtig, rond en bol aan beide zijden. Ze worden geleverd in kartonnen doosjes, waarin zich 14, 28, 30, 50, 84, 90 en 100 tabletten in aluminium blisterverpakkingen bevinden. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

Fabrikant

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@lapharma.com

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.