

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrochloride).

Hulpstof: elke tablet bevat 13 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde en licht convexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van atherotrombotische complicaties

Clopidogrel is geïndiceerd bij:

- Volwassen 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.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Als een dosis vergeten wordt:

- Binnen minder dan 12 uur na het gewone geplande tijdstip: de patiënten moeten de dosis onmiddellijk innemen en daarna de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen.
- Gedurende meer dan 12 uur: de patiënten moeten de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen en mogen de dosis niet verdubbelen.

- Pediatrische patiënten
Clopidogrel mag niet worden gebruikt bij kinderen vanwege werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1).
- 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 bloedingrisico als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa remmers 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 bloedplaatjesaggregatiereemmende 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 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 alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn 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: Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme vormt clopidogrel in de aanbevolen doseringen lagere hoeveelheden van de actieve metaboliet van clopidogrel en heeft het een kleiner effect op de plaatjesfunctie. Er bestaan tests om het CYP2C19-genotype van een patiënt te identificeren.

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 sterke of matige CYP2C19-remmers 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 matige leveraandoeningen die mogelijk hemorrhagische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel 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). Alhoewel toediening van clopidogrel 75 mg/dag geen invloed had op de farmacokinetiek van S-warfarine of op de International Normalised Ratio (INR) van patiënten die een langetermijnbehandeling met warfarine kregen, verhoogt gelijktijdige toediening van clopidogrel en warfarine het bloedingsrisico wegens effecten die losstaan van de hemostase.

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 sterke of matige CYP2C19-remmers, 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, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine en chlooramfenicol.

Protonpompremmers (PPI):

De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel was met 45% (oplaaddosis) en 40% (onderhoudsdosis) verlaagd als omeprazol 80 mg eenmaal per dag en clopidogrel tegelijk of met een tussentijd van 12 uur werden toegediend. De afname was geassocieerd met een vermindering van 39% (oplaaddosis) en 21% (onderhoudsdosis) van de remming van de plaatjesaggregatie. 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 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 de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, 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-remmers, 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

Zwangerschap

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).

Borstvoeding

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 Qualimed niet voortgezet worden.

Vruchtbaarheid

In dierstudies bleek clopidogrel de fertiliteit niet te beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 9000 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 was soortgelijk voor clopidogrel en ASA.

In CURE was geen excès aan ernstige bloedingen met clopidogrel plus ASA binnen de 7 dagen na een coronaire bypasstransplantatie bij patiënten die de behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet. Bij patiënten die onder behandeling bleven binnen de 5 dagen van een bypass ingreep, was de incidentie 9,6% voor clopidogrel plus ASA, en 6,3% voor placebo plus ASA.

In CLARITY is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel plus ASA versus de groep met placebo plus ASA. De incidentie van sterke bloedingen was soortgelijk in beide groepen. 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.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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,

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
				granulocytopenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen				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	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retro-peritoneale bloeding	Gastrointestinale 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 necrolysis, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme), angio-oedeem, erythemateuze rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en				Musculoskeletale

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
bindweefsel-aandoeningen				bloeding (hemarthrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 bloeding complicaties 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: B01AC-04.

Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metaboliëten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliëte te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliëte 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 metaboliëte 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 19185 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 1020 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 1000 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 inclusiecriterium 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 die 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 inclusiecriterium golden, reëel zijn of berusten op toeval.

Pediatrische patiënten

In een studie met geleidelijke dosisstijgingen bij 86 pasgeborenen of zuigelingen tot 24 maanden met een risico op trombose (PICOLO), werd clopidogrel geëvalueerd bij opeenvolgende doses van 0,01, 0,1 en 0,2 mg/kg bij pasgeborenen en zuigelingen en 0,15 mg/kg enkel bij pasgeborenen. De dosis van 0,2 mg/kg bereikte de gemiddelde procentuele inhibitie van 49,3 % (5 μ M ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie) wat vergelijkbaar was met de inhibitie bij volwassenen die 75 mg Plavix per dag innamen.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen (CLARINET), werden 906 pediatrische patiënten (pasgeborenen en zuigelingen) met cyanotisch congenitaal hartlijden die behandeld werden met een palliatieve arterio-pulmonale shunt, gerandomiseerd naar clopidogrel 0,2 mg/kg ($n=467$) of placebo ($n=439$) in combinatie met de gelijktijdige standaardbehandeling tot het tijdstip van tweede fase chirurgie. De gemiddelde tijd tussen de shunt palliatie en de eerste toediening van het studiegeneesmiddel was 20 dagen. Ongeveer 88% van de patiënten kreeg gelijktijdig acetylsalicylzuur (dosisinterval van 1 tot 23 mg/kg/dag). Er was geen significant verschil tussen de

groepen in het primair samengestelde eindpunt van overlijden, shunt trombose of cardiaal gerelateerde interventie voor de leeftijd van 120 dagen na een voorval dat als trombotisch werd beschouwd (89 [19,1%] voor de clopidogrelgroep en 90 [20,5%] voor de placebogroep) (zie rubriek 4.2). Bloeding was de meest frequent gerapporteerde bijwerking in beide groepen; er was echter geen significant verschil in het bleedingspercentage tussen de groepen. In de langetermijn veiligheidsopvolging van deze studie kregen 26 patiënten waarbij de shunt nog aanwezig was op de leeftijd van 1 jaar, clopidogrel tot de leeftijd van 18 maanden. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen tijdens deze langetermijnsopvolging.

De CLARINET en PICOLO studies werden uitgevoerd met behulp van een bereide oplossing van clopidogrel. In een vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie bij volwassenen, toonde de bereide oplossing van clopidogrel een vergelijkbare mate en een iets hogere snelheid van absorptie van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet in vergelijking met de goedgekeurde tablet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaconcentraties 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.

De C_{max} van de actieve metaboliet is twee keer zo hoog na een enkele oplaaddosis van 300 mg clopidogrel dan na vier dagen behandeling met een onderhoudsdosis van 75 mg clopidogrel. De C_{max} treedt op tussen ca. 30 tot 60 minuten na toediening.

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

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 CYP2C19*1-allel correspondeert met een volledig functioneel metabolisme, terwijl de CYP2C19*2- en CYP2C19*3-allelen niet-functioneel zijn. De CYP2C19*2- en CYP2C19*3-allelen zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de allelen met verminderde functie bij blanken (85%) en

bij Aziaten (99%) met een verminderd metabolisme. Andere allelen die in verband worden gebracht met een afwezig of verminderd metabolisme komen minder vaak voor en omvatten CYP2C19*4, *5, *6, *7, en *8. Een patiënt met een verminderd metabolisme bezit twee allelen met functieverlies zoals hierboven gedefinieerd. Gepubliceerde frequenties voor de genotypes met een verminderd CYP2C19-metabolisme bedragen ongeveer 2% voor Kaukasiërs, 4% voor het negroïde ras en 14% voor Chinezen. Er zijn tests beschikbaar om het CYP2C19-genotype van een patiënt te bepalen.

Een cross-overstudie bij 40 gezonde personen, van wie telkens 10 in ieder van de vier CYP2C19-metaboliseringsgroepen (ultrasnel, snel, matig en slecht), evalueerde de farmacokinetische en de antiplaatjesrespons bij gebruik van 300 mg gevolgd door 75 mg/dag en bij 600 mg gevolgd door 150 mg/dag, elk voor in totaal 5 dagen (steady state). Er werden geen substantiële verschillen waargenomen in blootstelling aan de actieve metaboliet en gemiddelde inhibitie van plaatsjesaggregatie (IPA) tussen de ultrasnelle, snelle en matige metaboliseringsgroepen. Bij de slechte metabolisers daalde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 63-71% vergeleken met de snelle metabolisers. Na de 300 mg/75 mg-dosering was de antiplaatjesrespons gedaald bij de slechte metabolisers met gemiddelde IPA (5 μ M ADP) van 24% (24 uur) en 37% (Dag 5) vergeleken met IPA van 39% (24 uur) en 58% (Dag 5) bij de snelle metabolisers en 37% (24 uur) en 60% (Dag 5) bij de matige metabolisers. Toen slechte metabolisers de 600 mg/150 mg-dosering kregen, was de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan met de 300 mg/75 mg-dosering. Bovendien was de IPA 32% (24 uur) en 61% (Dag 5), d.i. groter dan bij de slechte metabolisers die 300 mg/75 mg kregen, en op hetzelfde niveau als de andere CYP2C19-metaboliseringsgroepen die 300 mg/75 mg kregen. Klinische resultaattests hebben nog geen geschikte dosering voor deze patiëntenpopulatie opgeleverd.

Consistent met de bovenvermelde resultaten bleek, in een meta-analyse van 6 studies waarin 335 personen met clopidogrel in steady state werden behandeld, dat blootstelling aan de actieve metaboliet gedaald was met 28% bij mensen met een gemiddeld metabolisme en 72% bij mensen met een traag metabolisme, terwijl de bloedplaatjesaggregatieremming (5 μ M ADP) daalde met verschillen in IPA van respectievelijk 5,9% en 21,4%, vergeleken met mensen met een snel metabolisme.

De invloed van het CYP2C19-genotype op klinische resultaten bij met clopidogrel behandelde patiënten is niet geëvalueerd in prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Er zijn echter wel een aantal retrospectieve analyses uitgevoerd om dit effect te evalueren bij met clopidogrel behandelde patiënten van wie genotyperingsresultaten beschikbaar zijn: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), naast een aantal gepubliceerde cohortstudies.

In TRITON-TIMI 38 en drie van de cohortstudies (Collet, Sibbing, Giusti) had de gecombineerde groep patiënten met de status van matige of slechte metaboliser een hoger aantal cardiovasculaire voorvallen (sterfte, myocardiinfarct en CVA) of stenttrombose vergeleken met de snelle metabolisers.

In CHARISMA en één cohortstudie (Simon) werd alleen bij de slechte metabolisers een hoger aantal voorvallen opgetekend vergeleken met de snelle metabolisers.

In CURE, CLARITY en één van de cohortstudies (Trenk) werd geen hoger aantal voorvallen opgetekend op basis van de metaboliserstatus.

Geen enkele van deze analyses was adequaat gekalibreerd om resultaatverschillen bij slechte metabolisers te ontdekken.

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 metabolieten 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:

Cellulose, microkristallijne
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Macrogol 6000
Crospovidon (type A)
Gehydrogeneerde ricinusolie

Omhuiling:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Talk
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisters in kartonnen doosjes die 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten bevatten.

Kalenderverpakkingen met OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisters in kartonnen doosjes die 7, 14, 28, 56, 84 filmomhulde tabletten bevatten.

Aluminium geperforeerde unit-dose blisters in kartonnen doosjes die 30x1 en 50x1 filmomhulde tabletten bevatten.

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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrijk

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

EU/1/09/559/001-016

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

Datum van eerste vergunning: 21 september 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/>.

ANNEX II

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

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**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**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet verzekeren dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, zoals beschreven in Module 1.8.1. van de Vergunningsaanvraag, passend en functionerend is vóór en terwijl het geneesmiddel op de markt is.

Risk Management plan

Een Risk Management Plan werd niet ingediend. De vergunningsaanvraag is gebaseerd op het referentiegeneesmiddel waarvoor geen bijkomende maatregelen ter minimalisering van bijkomende risico's zijn geïdentificeerd.

PSURs

Het tijdstip van indienen van de PSUR voor Clopidogrel Qualimed filmomhulde tabletten dient het PSUR schema van het referentiegeneesmiddel te volgen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel

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

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat o.a. gehydrogeneerde ricinusolie.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
7 filmomhulde tabletten, kalenderverpakking
14 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten, kalenderverpakking
28 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten, kalenderverpakking
30 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
50x1 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten, kalenderverpakking
84 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten, kalenderverpakking
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrijk

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

EU/1/09/559/001: 7 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/002: 14 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/003: 28 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/004: 30 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/005: 50 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/006: 56 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/007: 84 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/008: 90 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/009: 100 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/010: 30x1 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/011: 50x1 filmomhulde tabletten
EU/1/09/559/012: 7 filmomhulde tabletten - kalenderverpakking
EU/1/09/559/013: 14 filmomhulde tabletten - kalenderverpakking
EU/1/09/559/014: 28 filmomhulde tabletten - kalenderverpakking
EU/1/09/559/015: 56 filmomhulde tabletten - kalenderverpakking
EU/1/09/559/016: 84 filmomhulde tabletten - kalenderverpakking

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER Dozen of 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56 , 84, 90 en 100

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel

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

Qualimed

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

KALENDERS BLISTER Dozen of 7, 14, 28, 56 , 84

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Qualimed 75 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel

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

Qualimed

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

Kalenderdagen

Ma

Di

Wo

Do

Vr

Za

Zo

Week 1

Week 2 (voor dozen of 14, 28, 56, 84)

Week 3 (voor dozen of 28, 56, 84)

Week 4 (voor dozen of 28, 56, 84)

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

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

1. WAT IS CLOPIDOGREL QUALIMED EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Clopidogrel Qualimed behoort tot een groep van geneesmiddelen die bloedplaatjesaggregatieremmers wordt genoemd. Bloedplaatjes zijn zeer kleine bloedbestanddelen, 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 Qualimed 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 Qualimed 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.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CLOPIDOGREL QUALIMED INNEEMT

Neem Clopidogrel Qualimed niet in:

- als u allergisch(overgevoelig) bent voor clopidogrel of voor één van de andere bestanddelen van Clopidogrel Qualimed.
- 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 Qualimed inneemt.

Wees extra voorzichtig met Clopidogrel Qualimed

Als één van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is, dient u, vóór u Clopidogrel Qualimed 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 (ischemische aanval).
- als u een nier- of leveraandoening hebt.

Terwijl u Clopidogrel Qualimed 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

Clopidogrel Qualimed 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 Qualimed 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 injecteerbaar geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
- omeprazol, esomeprazol of cimetidine, geneesmiddelen die maagbezwaren behandelen,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacine, of chlooramfenicol, geneesmiddelen die gebruikt worden om bacteriële infecties en schimmelinfecties 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.

Incidenteel gebruik van acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen (niet meer dan 1000 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 Qualimed met voedsel en drank

Clopidogrel Qualimed kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap 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 Qualimed inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Clopidogrel Qualimed gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, omdat clopidogrel niet wordt aanbevolen als u zwanger bent.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

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 Qualimed wordt beïnvloed.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Clopidogrel Qualimed

Clopidogrel Qualimed bevat gehydrogeneerde ricinusolie.

Gehydrogeneerde ricinusolie kan maagklachten en diarree veroorzaken.

3. HOE WORDT CLOPIDOGREL QUALIMED INGENOMEN

Volg bij inname van Clopidogrel Qualimed nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

De gebruikelijke dosering is één tablet Clopidogrel Qualimed per dag, oraal in te nemen, met of zonder voedsel en elke dag op hetzelfde tijdstip.

U dient Clopidogrel Qualimed net zolang in te nemen als uw arts u voorschrijft.

Wat u moet doen als u meer van Clopidogrel Qualimed heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem contact op met uw arts of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gezien het verhoogde risico op bloedingen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Clopidogrel Qualimed in te nemen

Als u vergeet een tablet Clopidogrel Qualimed 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.

Voor de verpakkingen van 7, 14, 28, 56 en 84 tabletten, kunt u de dag waarop u voor het laatst een tablet Clopidogrel Qualimed hebt ingenomen controleren op de kalenderaanduiding die op de blister gedrukt staat.

Als u stopt met het innemen van Clopidogrel Qualimed

Stop de behandeling niet, tenzij uw arts u zegt dat u mag stoppen. 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 Qualimed bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen die hieronder vermeld worden, wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

- zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 op 10 gebruikers)
- vaak (treedt op bij 1 tot 10 op 100 gebruikers)
- soms (treedt op bij 1 tot 10 op 1000 gebruikers)
- zelden (treedt op bij 1 tot 10 op 10.000 gebruikers)
- zeer zelden (treedt op bij minder dan 1 op 10.000 gebruikers)
- niet bekend (frequentie kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

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 Qualimed”).
- 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 met Clopidogrel Qualimed 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 Qualimed

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 Qualimed”).

Andere bijwerkingen die bij Clopidogrel Qualimed 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 bijwerkingen: 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); bloeddrukdalend; 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 QUALIMED

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Clopidogrel Qualimed niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en op de blister na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

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 Qualimed

Het werkzame bestanddeel is clopidogrel. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrochloride).

De andere bestanddelen zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, macrogol 6000, crospovidon (type A), gehydrogeneerde ricinusolie
- Tabletomhulling: hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), talk en propyleenglycol.

Hoe ziet Clopidogrel Qualimed er uit en wat is de inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn roze, rond en licht bol aan één zijde.

Doosjes van 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten in blisters zijn beschikbaar.

Kalenderverpakkingen die beschikbaar zijn, zijn doosjes van 7, 14, 28, 56, 84 filmomhulde tabletten.

Doosjes met 30x1 en 50x1 filmomhulde tabletten in een geperforeerd unit-dose blister zijn beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Frankrijk

Fabrikant:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, 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

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Danmark

Nederland

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Greece

Generics Pharma Hellas EIE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in MM/YYYY

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