

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Sandoz 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 myocardiinfarct (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

- Volwassenen en ouderen
Clopidogrel dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg te worden gegeven, met of zonder voedsel.
- 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 bleedingsrisico 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, 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 dysfunctie 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 bloedplaatjesaggregatieremmers. 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 hemorrhagische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Clopidogrel Sandoz 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).

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, ciprofloxacin, 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 metabooliet 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 carboxylzuurmetabooliet 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 antagonisten 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

Ervaring in klinische studies:

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd gedurende 1 jaar of langer. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE-studie 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.

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 lymfestelselaandoening en		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropeni e, 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
Zenuwstelselaandoenin gen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen

Systeem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
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
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), angio-oedeem, erythemateuze rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoening en				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urine-wegaandoeningen		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.

Recent myocardiinfarct (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 myocardiinfarct (< 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 myocardiinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardiinfarct.

Het gebruik van clopidogrel leidde tot een significante daling van de incidentie van nieuwe ischemische complicaties (gecombineerd evaluatiecriterium van myocardiinfarct, 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 ischemischeaanval. 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 geïncludeerd 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasma'spiegels 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 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:

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/1/09/547/001-007

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

21/09/2009

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**

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Duitsland

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

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.

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 Sandoz 75 mg filmomhulde tabletten
Clopidogrel

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

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Het bevat ook gehydrogeerde ricinusolie. Zie bijsluiter 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 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 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/1/09/547/001-007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Clopidogrel Sandoz 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Sandoz 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

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

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

1. WAT IS CLOPIDOGREL SANDOZ EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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)

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CLOPIDOGREL SANDOZ GEBRUIKT

Neem Clopidogrel Sandoz niet in:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor clopidogrel of voor één van de andere bestanddelen van Clopidogrel Sandoz;
- 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 een van deze situaties op u van toepassing is, of in alle gevallen van twijfel, dient u uw arts te raadplegen voordat u Clopidogrel Sandoz inneemt.

Wees extra voorzichtig met Clopidogrel Sandoz:

Als een van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is, dient u, vóór u Clopidogrel Sandoz inneemt, dit aan uw arts te melden:

- als u een risico op bloedingen hebt zoals bij:
 - 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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.

Acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen: 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 Sandoz met voedsel en drank

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Clopidogrel Sandoz gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, omdat clopidogrel niet wordt aanbevolen als u zwanger bent.

Bij inname van Clopidogrel Sandoz, 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 Sandoz wordt beïnvloed.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Clopidogrel Sandoz

Clopidogrel Sandoz bevat gehydrogeneerde ricinusolie, wat maagklachten of diarree kan veroorzaken.

3. HOE WORDT CLOPIDOGREL SANDOZ INGENOMEN

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

De gebruikelijke dosering is één tablet Clopidogrel Sandoz 75 mg per dag, oraal in te nemen, met of zonder voedsel en elke dag op hetzelfde tijdstip.

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

Wat u moet doen als u meer van Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz in te nemen

Als u vergeet een tablet Clopidogrel Sandoz in te nemen, maar dit binnen 12 uur na uw gebruikelijke tijdstip van inname merkt, neem de tablet dan meteen in en neem de 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 Sandoz

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 Sandoz 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 Sandoz”).
- 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 Sandoz. 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 Sandoz”).

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

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 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); bloeddruk daling, 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 SANDOZ

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz

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 Sandoz er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Clopidogrel Sandoz 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

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Deutschland
Tél/Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

България

Representative office Sandoz d.d.
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6
BG-1766 Sofia
Тел.: + 359 2 970 47 47

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tímár u. 20.
H-1034 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Jeseniova 30
CZ-13000 Praha 3
Tel: +420 221 421 611
office.cz@sandoz.com

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
79, Simpson Street
MT-Marsa HMR 14
Tel: + 356 21220174
info@vjsalomone.com

Danmark

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

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Norge

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

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal,
Pärnu mnt 105,
EE-11312 Tallinn,
Tel: +372 6652400

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 (0)53382000

Ελλάδα

Sambrook Med SA
Καρτσιβάνη 6
Π.Φάληρο
GR-175 64 Πειραιας
Τηλ: + 30 210 8194 322
ldimomeleti@gerolymatos.gr

España

Sandoz Farmacéutica, SA
Avda. Osa Mayor, 4
E-28023 Aravaca (Madrid)
Tel. +34 917401280
sandoz.responde@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 4964 4800

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
D-83607 Holzkirchen
Germany
Tel: +49 8024 902 4000
info@sandoz.de

Ísland

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

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Panicos Hadjigeorgiou
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd
Ταχυδρομική Διεύθυνση: T.K. 53158 CY-3301
Λεμεσός
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042
Λεμεσός
Τηλ: 00357 25372425
hapanicos@cytanet.com.cy

Polska

Lek Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL - 02-672 Warszawa
Tel: +48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: +351 21 0008781

România

Sandoz Pharma Services S.R.L.
Victoria Business Park
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO
Tel: +40 21 4075183

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 5802111
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Galvaniho 15/C
SK-821 04 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia
Meza Str. 4
LV-1048, Riga
Tel: +371 67892006

United Kingdom

Sandoz Ltd
37 Woolmer Way
Bordon GU35 9QE – UK
Tel: +44 1420 478301
uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636037

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/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd