

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 62,16 mg lactosemonohydraat en 10 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtroze tot roze, capsulevormige filmomhulde tabletten met op één kant de opdruk "C75" en vlak aan de andere kant.

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.
- Volwassen patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
 - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), hieronder vallen ook patiënten bij wie een stent is geplaatst na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
 - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Preventie van atherotrombotische en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren

Bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren die minstens één risicofactor voor vasculaire voorvallen hebben, die niet geschikt zijn voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) en die een laag risico op bloedingen hebben, is clopidogrel aangewezen in combinatie met ASA voor de preventie van atherotrombotische en trombo-embolische voorvallen, met inbegrip van cerebrovasculair accident (CVA).

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.

Bij patiënten die lijden aan acuut coronair syndroom:

- Acut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf): de behandeling met clopidogrel moet gestart worden met een eenmalige oplaaddosis van 300 mg en daarna voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur (ASA) 75 mg-325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASA geassocieerd zijn met een hoger risico op bloedingen, wordt aanbevolen om geen hogere dosis ASA te nemen dan 100 mg. De optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen gebruik tot 12 maanden, en het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Acut myocardinfarct met ST-segmentstijging: clopidogrel dient toegediend te worden als eenmaal daagse dosis van 75 mg met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASA en met of zonder trombolitica. Voor patiënten ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. Combinatietherapie dient zo vroeg mogelijk te worden gestart na waarneming van de symptomen en minimaal vier weken te worden voortgezet. Het voordeel van de combinatie van clopidogrel met ASA voor een periode langer dan vier weken is in dit verband niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten met atriumfibrilleren moet clopidogrel toegediend worden als een eenmaal daagse dosis van 75 mg. ASA (75-100 mg per dag) moet gestart en voortgezet worden in combinatie met clopidogrel (zie rubriek 5.1).

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 populatie**
Clopidogrel mag niet worden gebruikt bij kinderen vanwege werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1)..
- **Nierfunctiestoornis**
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
- **Leverfunctiestoornis**
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Mag toegediend worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 2 of rubriek 6.1 vermelde 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 telkens als er tijdens de behandeling klinische symptomen zich voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatieremmers, moet clopidogrel met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van 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 of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).. De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. 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 er een bloedplaatjesaggregatieremmende werking tijdelijk niet wenselijk is, moet de behandeling met clopidogrel 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden onderbroken. De patiënt dient de arts en tandarts ervan op de hoogte te stellen dat hij/zij clopidogrel gebruikt voordat een eventuele chirurgische ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die letsels met een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels).

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

Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP)

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

Verworven hemofilie

Verworven hemofilie is gerapporteerd na gebruik van clopidogrel. Bij gevallen van bevestigde geïsoleerde verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), met of zonder bloeding, dient verworven hemofilie te worden overwogen. Patiënten met een bevestigde diagnose van verworven hemofilie dienen te worden gecontroleerd en behandeld door specialisten. Clopidogrel dient te worden gestaakt.

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).

Kruisreacties tussen producten met thiënoprydines

Patiënten moeten gecontroleerd worden op een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor thiënoprydines (zoals clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) aangezien kruisreacties tussen thiënoprydines zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Thiënoprydines kunnen lichte tot ernstige allergische reacties veroorzaken zoals rash, angio-oedeem of hematologische kruisreacties zoals trombocytopenie en neutropenie. Patiënten die eerder een allergische en/of hematologische reactie op een

thiënoprydine hadden ontwikkeld, hebben nu mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van dezelfde of een andere reactie op een ander thiënoprydine. Het is aanbevolen om patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor thiënoprydines te controleren op verschijnselen van overgevoeligheid.

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 Teva Pharma B.V. bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat gehydrogeneerde ricinusolie wat maagstoornissen 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-remmers: clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-remmers 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 bloedingsijd 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 plaats te vinden (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 plaats te vinden (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 acuut myocardiinfarct. 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 plaats te vinden (zie rubriek 4.4).

SSRI's: omdat SSRI's invloed hebben op de activatie van bloedplaatjes en leiden tot een verhoogd risico op bloeding, dient gelijktijdige toediening van SSRI's en clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren.

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, ciprofloxacine, cimetidine, carbamazepine, oxcabazepine 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).

Minder uitgesproken reducties van de blootstelling aan de metaboliet werden waargenomen met pantoprazol of lansoprazol.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet waren met 20% (oplaaddosis) en 14% (onderhoudsdosis) verminderd bij de gelijktijdige behandeling met pantoprazol 80 mg eenmaal per dag. Dit was geassocieerd met een reductie van de gemiddelde remming van de plaatjesaggregatie met 15% en 11%, respectievelijk. Deze resultaten wijzen erop dat clopidogrel kan worden toegediend in combinatie met pantoprazol.

Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H₂-antihistaminica (met uitzondering van cimetidine dat een CYP2C19-remmer 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 om 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. Bovendien 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, ACEremmers, 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

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 Teva Pharma B.V. 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 44.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van de meer dan 12.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. Globaal was clopidogrel 75 mg /dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE, ongeacht leeftijd, geslacht en ras. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT en Active-A studies zijn hieronder beschreven. Naast ervaring tijdens de klinische studies, werden bijwerkingen spontaan gerapporteerd.

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

In CAPRIE: bij patiënten die behandeld werden met clopidogrel of ASA, bedroeg de totale frequentie van alle bloedingen 9,3%. De frequentie van ernstige gevallen soortgelijk voor clopidogrel en ASA.

In CURE was geen exces 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 5 dagen na 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.

In ACTIVE-A was het percentage ernstige bloedingen groter in de clopidogrel + ASA groep dan in de placebo + ASA groep (6,7% versus 4,3%). De ernstige bloedingen waren meestal van extracraniale oorsprong in beide groepen (5,3% in de clopidogrel + ASA groep; 3,5% in de placebo + ASA groep) maar hoofdzakelijk afkomstig van de gastro-intestinale tractus (3,5% vs. 1,8%). Er waren meer intracraniale bloedingen in de clopidogrel + ASA behandelingsgroep in vergelijking met de placebo + ASA groep (1,4% versus 0,8%, respectievelijk). Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in de percentages fatale bloeding (1,1% in de clopidogrel + ASA groep en 0,7% in de placebo + ASA groep) en hemorragische CVA (0,8% en 0,6%, respectievelijk).

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven. Hun 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Immuunsysteem-aandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties, kruisreactieve overgevoeligheid tussen producten met thiënoprydines (zoals ticlopidine, prasugrel) (zie rubriek 4.4)*
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelsel-aandoeningen		Intracraniale bloeding (er werden sommige gevallen met fatale afloop gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen
Oog-aandoeningen		Oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvat- aandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalings- stelsel-, borstkas en mediastinum- aandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Gastro- intestinale 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 lymfocyttaire colitis), stomatitis
Lever- en gal- aandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheids syndroom, geneesmiddeldrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythemateuze of exfoliatieve rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urine- aandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Bloeding op plaats van injectie			Koorts

Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend
Onderzoeken		Bloedingstijd verlengd, aantal neutrofielen gedaald, aantal plaatjes gedaald		

*Informatie over clopidogrel met frequentie "niet bekend".

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

Een overdosering na toediening van clopidogrel kan tot verlengde bloedingstijden en vervolgens tot bloedingscomplicaties leiden. Een passende therapie dient overwogen te worden indien er 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: B01A-C04

Werkingsmechanisme

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.

Farmacodynamische effecten

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel zijn geëvalueerd in 5 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 88.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij clopidogrel met ASA werd vergeleken en de CURE, CLARITY, COMMIT en ACTIVE-A studies waarbij clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASA en andere standaardbehandelingen.

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 ischemische gebeurtenis. 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 (myocardiinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en PAD) bleek het voordeel het sterkst (statistische significantie werd bereikt bij $p=0,003$) bij patiënten met PAD (in het bijzonder diegenen die een voorgeschiedenis van myocardiinfarct 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 myocardiinfarct 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 inclusiecriterium golden, reëel zijn of berusten op toeval.

Acuut coronair syndroom

De CURE-studie sloot 12.562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder STsegmentstijging (instabiele angina of myocardiinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag $N=6259$) of placebo ($N=6303$) te krijgen, beide in combinatie met ASA (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot één jaar. In de CURE-studie werden 823 (6,6%) patiënten gelijktijdig behandeld met een GPIIb/IIIa receptor antagonist. Bij meer dan 90% van de patiënten werd heparine toegediend en de relatieve incidentie van bloedingen bij de groep

behandeld met clopidogrel vs. die behandeld met placebo werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige heparinebehandeling.

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

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

Het aantal patiënten dat een co-primair eindpunt bereikte (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie), was 1035 (16,5%) in de groep behandeld met clopidogrel en 1187 (18,8%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI van 6%-21%, $p=0,0005$) voor de groep behandeld met clopidogrel. Dit voordeel was voornamelijk te wijten aan de statistisch significante vermindering van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de met clopidogrel behandelde groep en 363 (5,8%) in de met placebo behandelde groep]. Er was geen waarneembaar effect op het aantal rehospitalisaties voor instabiele angina.

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

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

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

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3491 patiënten met acuut myocardinfarct met STsegmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolytica gepland was. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, $n=1.752$) of placebo ($n=1.739$) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een compositum van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten waarbij geen angiografie plaatsvond, was het

primaire eindpunt overlijden of een terugkerend myocardinfarct voor/op dag 8 of ziekenhuisontslag. De patiëntenpopulatie bestond voor 19,7% uit vrouwen en voor 29,2% uit patiënten ≥ 65 jaar. In totaal kreeg 99,7% van de patiënten fibrinolytica (fibrinespecifiek: 68,7%, niet fibrinespecifiek: 31,1%), 89,5% heparine, 78,7% bètablokkers, 54,7% ACE-remmers en 63% statinen.

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

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

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

Atriumfibrilleren

De ACTIVE-W en ACTIVE-A studies, aparte studies in het ACTIVE programma, includeerden patiënten met atriumfibrilleren (AF) die minstens één risicofactor voor vasculaire voorvallen hadden. Op basis van de inclusiecriteria includeerden de artsen patiënten in ACTIVE-W als ze kandidaten waren voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) (zoals warfarine). De ACTIVE-A studie includeerde patiënten die geen behandeling met VKA konden krijgen omdat ze niet in staat waren of niet bereid waren om de behandeling te krijgen.

De ACTIVE-W studie toonde aan dat de behandeling met vitamine K-antagonisten effectiever was dan de behandeling met clopidogrel en ASA.

De ACTIVE-A studie ($N=7554$) was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin clopidogrel (75 mg /dag) + ASA ($N=3772$) met placebo + ASA ($N=3782$) werd vergeleken. De aanbevolen dosis ASA was 75 tot 100 mg/dag. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot 5 jaar.

De patiënten die gerandomiseerd werden in het ACTIVE programma, waren patiënten met gedocumenteerde AF, d.w.z. permanente AF of minstens 2 episoden van intermitterende AF tijdens de laatste 6 maanden, en minstens één van de volgende risicofactoren: leeftijd ≥ 75 jaar of leeftijd 55 tot 74 jaar en diabetes mellitus die een medicamenteuze behandeling vereiste, of gedocumenteerd MI in de voorgeschiedenis, of gedocumenteerd coronair lijden; behandeld voor systemische hypertensie; CVA in de voorgeschiedenis, TIA (transient ischaemic attack), of niet-CZS systemische embolie; linkerventrikel disfunctie met linkerventrikelejectiefractie $< 45\%$; of gedocumenteerd perifeer vaatlijden. De gemiddelde CHADS₂ score was 2,0 (spreiding 0-6).

De belangrijkste exclusiecriteria voor patiënten waren gedocumenteerd ulcus pepticum tijdens de voorbije 6 maanden; een vroegere intracerebrale bloeding; significante trombocytopenie (aantal plaatjes $< 50 \times 10^9/l$); noodzaak voor clopidogrel of orale anticoagulantia (OAC); of intolerantie voor één van de twee verbindingen.

Drieënzeventig procent (73%) van de patiënten die geïncludeerd waren in de ACTIVE-A studie was niet in staat om VKA in te nemen op basis van het oordeel van de arts, kon niet voldoen aan de INR (international normalised ratio) monitoring, had een predispositie voor vallen of een hoofdtrauma, of een specifiek risico op bloedingen. Bij 26% van de patiënten was het oordeel van de arts gebaseerd op de onwil van de patiënt om VKA te gebruiken.

De patiëntenpopulatie omvatte 41,8 % vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar, 41,6% van de patiënten was ≥ 75 jaar. In totaal kreeg 23,0% van de patiënten anti-aritmica, 52,1% bètablokkers, 54,6% ACE-remmers en 25,4% statines.

Het aantal patiënten dat het primaire eindpunt (tijd tot het eerste optreden van een CVA, MI, niet-CZS systemische embolie of vasculair overlijden) bereikte, was 832 (22,1%) in de groep behandeld met clopidogrel + ASA en 924 (24,4%) in de placebo + ASA groep (relatieve risicoreductie van 11,1%; 95% CI van 2,4% tot 19,1%; $p=0,013$), voornamelijk te wijten aan een grote reductie van de incidentie van CVA. CVA trad op bij 296 (7,8%) patiënten die clopidogrel + ASA kregen en bij 408 (10,8%) patiënten die placebo + ASA kregen (relatieve risicoreductie van 28,4%; 95% CI van 16,8% tot 38,3%; $p=0,00001$).

Pediatrische populatie

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 clopidogrel 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 clopidogrel groep 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 bloedingspercentage 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) metabooliet 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 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 metaboolieten 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.

Biotransformatie

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-metabolisergroepen (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 metabolisergroepen. Bij de slechte metabolisiers daalde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 63-71% vergeleken met de snelle metabolisiers. Na de 300 mg/75 mg-dosering was de antiplaatjesrespons gedaald bij de slechte metabolisiers 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 metabolisiers en 37% (24 uur) en 60% (Dag 5) bij de matige metabolisiers. Toen slechte metabolisiers 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 metabolisiers die 300 mg/75 mg kregen, en op hetzelfde niveau als de andere CYP2C19-metabolisergroepen 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), en ACTIVE-A (n=601), 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, ACTIVE-A 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

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidon (type A)
Gehydrogeneerde ricinusolie
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Indigo karmijn aluminium pigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Met betrekking tot de HDPE flessen is de volgende chemische en fysische houdbaarheid gedurende het gebruik aangetoond:

- 30 tabletten in fles: 30 dagen
- 100 tabletten in fles: 100 dagen

Overgebleven tabletten mogen na deze periode niet worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium per tablet geperforeerde blisterverpakking met aftrekbaar laagje, aluminium-aluminium per tablet geperforeerde blisterverpakking en HDPE flessen met polypropyleen sluiting of kindveilige polypropyleen sluiting en silicagel als droogmiddel.

- De geperforeerde blisterverpakking met aftrekbaar laagje bevatten 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet.
- De geperforeerde blisterverpakking bevatten 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet.
- De flessen bevatten 30 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

EU/1/10/649/001-016

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

16.06.2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD/MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

ANNEX II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hongarije

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Verenigd Koninkrijk

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
Frankrijk

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 OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

Niet van toepassing

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS van de blisterverpakking met aftrekbaar laagje (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel

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

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

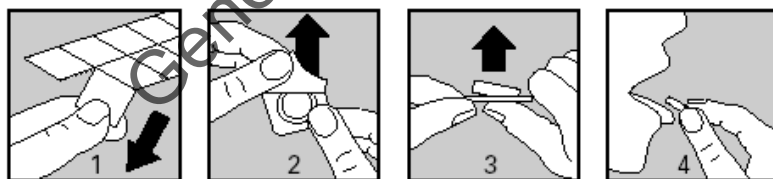
Bevat o.a. lactose en gehydrogeneerde ricinusolie. Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14x1 filmomhulde tablet
28x filmomhulde tablet
30x1 filmomhulde tablet
50x1 filmomhulde tablet
84x1 filmomhulde tablet
90x1 filmomhulde tablet
100x1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.



1. Scheur zachtjes langs de perforatie één afzonderlijk stripje los van de rest van de strip
2. Trek voorzichtig de afdeklaag eraf
3. Duw de tablet uit de verpakking
4. Stop de tablet in uw mond en slik hem door met water of een andere vloeistof

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS van de blisterverpakking (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel

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

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14x1 filmomhulde tablet
28x filmomhulde tablet
30x1 filmomhulde tablet
50x1 filmomhulde tablet
84x1 filmomhulde tablet
90x1 filmomhulde tablet
100x1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tablet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD (HDPE tablettencontainer)

OMDOOS van de flessen (30 of 100 filmomhulde tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel

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

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

30 tabletten in HDPE fles:
30 dagen na eerste opening niet meer gebruiken

100 tabletten in HDPE fles:
100 dagen na eerste opening niet meer gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen 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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

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

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD (HDPE flacons)

ETIKET FLES (30 of 100 filmomhulde tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel
oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

30 tabletten in HDPE fles:

30 dagen na eerste opening niet meer gebruiken

100 tabletten in HDPE fles:

100 dagen na eerste opening niet meer gebruiken

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg filmomhulde tabletten clopidogrel

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Clopidogrel Teva Pharma B.V. en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Clopidogrel Teva Pharma B.V. en waarvoor wordt het gebruikt?

Clopidogrel Teva Pharma B.V. bevat clopidogrel en behoort tot een groep geneesmiddelen die 'bloedplaatjesaggregatieremmers' worden genoemd. Het middel zorgt ervoor dat bepaalde deeltjes in uw bloed ('bloedplaatjes') niet samenklonteren en bloedstolsels vormen die de bloedtoevoer naar belangrijke lichaamsdelen, zoals hart en hersenen, kunnen blokkeren.

Als u lijdt aan verharding van de slagaders ('atherosclerose') bestaat er een verhoogde kans op de vorming van bloedstolsels in uw bloedvaten. Clopidogrel Teva Pharma B.V. verlaagt bij volwassenen de kans op bloedstolsels, en daarmee de kans op ernstige aandoeningen zoals een hartaanval en een beroerte.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. is aan u voorgeschreven omdat:

- u een aandoening hebt waarbij de slagaders verharden en u onlangs een hartaanval hebt gehad, of een beroerte of een aandoening hebt die bekend staat als perifere arteriële aandoening (ziekte van de bloedvaten behalve die in de hersenen en hart).
- u een ernstig type pijn op de borst hebt gehad, bekend als "instabiele angina pectoris" of "myocardinfarct" (hartaanval). Voor de behandeling van deze aandoening heeft uw arts misschien een stent geplaatst in de verstopte of vernauwde slagader om de effectieve bloeddoorstroming te herstellen. Uw arts zal u eveneens acetylsalicylzuur (een stof gebruikt om pijn te verlichten, koorts te verlagen en om bloedstolling te voorkomen) voorschrijven.
- u een onregelmatige hartslag heeft, een aandoening die "atriumfibrilleren" wordt genoemd, en u geen geneesmiddelen kunt innemen die bekend staan als "orale anticoagulantia" (vitamine K-antagonisten); deze geneesmiddelen voorkomen dat zich nieuwe stolsels vormen in uw bloed en dat bestaande bloedstolsels kunnen groeien. U moet geïnformeerd zijn dat "orale anticoagulantia" doeltreffender zijn dan acetylsalicylzuur of het gecombineerde gebruik van Plavix en acetylsalicylzuur voor deze aandoening. Uw arts moet u Plavix plus acetylsalicylzuur hebben voorgeschreven als u geen "orale anticoagulantia" kunt innemen en u geen risico op grote bloedingen hebt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruik Clopidogrel Teva Pharma B.V. niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor clopidogrel of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- als u een ernstige leveraandoening hebt.
- als u lijdt aan een andere aandoening die momenteel bloedingen veroorzaakt, zoals een maagzweer of een hersenbloeding.

Indien u van mening bent dat één van deze voor u van toepassing zijn, of in alle gevallen van twijfel, dient u uw arts te raadplegen alvorens Clopidogrel Teva Pharma B.V. te gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht in de volgende gevallen uw arts in voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken:

- als u een verhoogde kans op bloedingen hebt, bijvoorbeeld:
 - als u onlangs ernstig letsel hebt opgelopen
 - als u onlangs geopereerd bent of een operatie moet ondergaan (inclusief een tandheelkundige ingreep)
 - als u een bloedstoornis hebt waardoor u gemakkelijk inwendige bloedingen krijgt (bloeding binnenin uw lichaam)
 - als u lijdt aan een andere ziekte waardoor u gemakkelijk inwendige bloedingen krijgt (bv. maagzweren of wondjes in uw oog)
- als u in de afgelopen 7 dagen een bloedpropje in een slagader of in de hersenen heeft gehad (infarct)
- als u momenteel bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt (zie 'Gebruik met andere geneesmiddelen' hieronder voor meer informatie)
- als u een lever- of nierziekte hebt
- als u een allergie hebt voor of reactie hebt gehad op enig geneesmiddel gebruikt om uw ziekte te behandelen.

Terwijl u Clopidogrel Teva Pharma B.V. inneemt:

- Dient u uw arts te vertellen als er 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 gedragsveranderingen, hoofdpijn, coma, gezichtsstoornissen, toevallen (stuiptrekkingen), nierfalen, koorts, extreme vermoeidheid, zwakte of bloeding in de maag, darmen of huid (inclusief kleine rode vlekjes of grote blauwe plekken) (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen')
- Als u zich snijdt of verwondt, kan de bloeding iets 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 bloedstalen aanvragen

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen omdat het middel dan niet werkzaam is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Clopidogrel Teva Pharma B.V. nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt:

- oraal toegediende anticoagulantia (orale geneesmiddelen tegen bloedstolsels), zoals warfarine. Gelijktijdig gebruikt met Clopidogrel Teva Pharma B.V. wordt niet aanbevolen.

- glycoproteïne IIb/IIIa-remmers (geneesmiddelen tegen bloedstolsels), bv. abciximab, eptifibatide of tirofiban.,
- heparine (een geneesmiddel tegen bloedstolsels),
- geneesmiddelen die bloedstolsels afbreken (bv. alteplase en streptokinase),
- niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (voor de behandeling van pijnlijke ontstoken gewrichten of spieren), bv. ibuprofen, diclofenac en meloxicam,
- 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.
- een selectieve serotonine-heropnameremmer (inclusief, maar niet beperkt tot fluoxetine of fluvoxamine), geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt om een depressie te behandelen
- moclobemide, een geneesmiddel om een depressie te behandelen.

Gebruik van deze geneesmiddelen in combinatie met Clopidogrel Teva Pharma B.V. kan leiden tot een verhoogde kans op bloedingen.

Als u ernstige pijn op de borst ervaren hebt (instabiele angina pectoris of een hartaanval) kan aan u clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen, voorgeschreven worden. Incidenteel gebruik van acetylsalicylzuur (niet meer dan 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.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt Clopidogrel Teva Pharma B.V. innemen met of zonder voedsel.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent moet u uw arts of apotheker inlichten voordat u Clopidogrel Teva Pharma B.V. gaat gebruiken. Als u zwanger wordt terwijl u Clopidogrel Teva Pharma B.V. gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts daar clopidogrel niet wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap.

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 gaat gebruiken.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Clopidogrel Teva Pharma B.V. heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. bevat lactose.

Als uw arts heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact met hem op voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. bevat gehydrogeneerde ricinusolie.

Dit kan maagstoornissen en diarree veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of uw apotheker.

De aanbevolen dosering is een tablet van 75 mg per dag, die in zijn geheel met water of een andere vloeistof moet worden doorgeslikt. Neem het geneesmiddel regelmatig en elke dag op dezelfde tijd in. U kunt het innemen met of zonder voedsel.

Als u ernstige pijn op de borst (instabiele angina pectoris of hartaanval) ervaren hebt, kan uw arts u eenmalig 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. voorschrijven om de behandeling te starten. Vervolgens is de gebruikelijke dosering één tablet Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg per dag.

U dient Clopidogrel Teva Pharma B.V. net zolang in te nemen als uw arts u voorschrijft.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u (of iemand anders) veel tabletten tegelijk heeft ingenomen, of als u denkt dat een kind een tablet heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met de eerste-hulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis of uw arts. Overdosering zal vermoedelijk een verhoogde kans op bloedingen veroorzaken. Neem deze bijsluiter, de eventueel resterende tabletten en de verpakking mee naar het ziekenhuis of naar uw arts zodat men weet om welke tabletten het gaat.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent Clopidogrel Teva Pharma B.V. in te nemen, maar er binnen 12 uur aan denkt, neem de tablet dan alsnog onmiddellijk in, en neem de volgende tablet op de gebruikelijke tijd in.

Als u vergeten bent Clopidogrel Teva Pharma B.V. in te nemen, maar er niet binnen 12 uur aan denkt, sla de gemiste dosis dan over en neem de volgende tablet op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Clopidogrel Teva Pharma B.V. zonder dit eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, als krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u lijdt aan een van de onderstaande symptomen, licht dan meteen uw arts in:

- Koorts, tekenen van een infectie (bv. een zere keel), bleke huid of extreme vermoeidheid. Dit kan het gevolg zijn van een afname van sommige witte bloedcellen
- Gedragsveranderingen, hoofdpijn, coma, gezichtsstoornissen, toevallen, nierfalen, koorts, extreme vermoeidheid, zwakte of bloeding in de maag, darmen of huid (inclusief kleine rode vlekjes of grote blauwe plekken). Dit kan erop wijzen dat u aan een ernstige aandoening lijdt die trombotische trombocytopenische purpura wordt genoemd (een zeldzame aandoening van het bloedstollingssysteem, waarbij over het gehele lichaam bloedstolsels ontstaan)
- Verschijnselen van leverproblemen zoals geelverkleuring van de huid en oogwit (geelzucht), al dan niet in combinatie met onderhuidse bloedingen die zichtbaar zijn als rode stipjes en/of verwardheid (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra

- voorzichtig mee zijn?”).
- Zwellingen in de mond of huidreacties zoals uitslag, jeuk en huidschilfering. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

Bloedingen

De meest (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten) gemelde bijwerkingen van geneesmiddelen die clopidogrel bevatten zijn bloedingen. Bloedingen kunnen zich uiten als maag- of darmbloeding, blauwe plekken, hematomen (ongewone bloeding of kneuzing onder de huid), bloedneuzen of bloed in de urine. In een klein aantal gevallen zijn ook bloedingen in de ogen, het hoofd, het onderlichaam, de longen en de gewrichten gemeld.

Als u zich snijdt of verwondt kan het iets langer duren voordat het bloeden ophoudt. Dit hangt samen met de manier waarop dit geneesmiddel werkt. U hoeft zich geen zorgen te maken over kleine sneetjes en verwondingen (bv. zoals bij het scheren). Als u twijfelt, als de bloeding ernstig wordt of als u onverwachte bloedingen ervaart in ongebruikelijke delen van uw lichaam, licht dan meteen uw arts in (zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld. Ze worden opgesomd volgens de volgende frequenties:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- Blauwe plekken, hematomen (ongewone bloeding of kneuzing onder de huid), bloedneuzen, maag- of darmbloeding, hevig bloeden op de plaats van een steekwond
- Diarree, buikpijn, indigestie of maagzuur

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):

- Hoofdpijn en duizeligheid
- Langdurig bloeden, bloedingen in het hoofd, bloedingen in de ogen, bloed in de urine en/of bloeduitstortingen (rode vlekjes op de huid als gevolg van onderhuidse bloedingen)
- Huiduitslag, jeukende huid, ongewoon gevoel van aanraking
- Zweren in de maag of darmen, misselijkheid, braken, constipatie, flatulentie (winderigheid) en ontsteking van de maag die leidt tot misselijkheid, verlies van eetlust en een onaangenaam gevoel na het eten
- Verminderd aantal bloedplaatjes, waardoor de kans op bloedingen of blauwe plekken toeneemt
- Bloedaandoeningen, inclusief een verlaagd aantal witte bloedcellen, waardoor u gauwer een infectie krijgt.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers voorkomen):

- Verlaagd aantal van bepaalde witte bloedlichaampjes waardoor het risico op infectie toeneemt (neutropenie)
- Vertigo (duizeligheid met het gevoel dat u ronddraait)
- Inwendige bloedingen in de buik

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers voorkomen):

- Een ernstige aandoening die trombotische trombocytopenische purpura wordt genoemd (een zeldzame aandoening van het bloedstollingssysteem, waarbij over het gehele lichaam bloedstolsels ontstaan). De symptomen kunnen zijn: gedragsveranderingen, hoofdpijn, coma, gezichtsstoornissen, toevallen, nierfalen, koorts, extreme vermoeidheid, zwakte, of bloeding in de maag, darmen of huid (inclusief kleine rode vlekjes of grote blauwe plekken)
- Ernstig verminderd aantal van bepaalde bloedcellen, wat de kans op bloedingen of blauwe plekken verhoogt, verhoogde kans op infecties, bleke huid en extreme vermoeidheid
- Algemene allergische reacties (bijvoorbeeld een warm gevoel in het hele lichaam en zich plotseling niet lekker voelen, mogelijk leidend tot flauwvallen), ademhalingsproblemen, zwelling of ontsteking in de mond, huidallergie, blaartjes op de huid
- Verwardheid of hallucinaties
- Smaakstoornissen
- Mondzweren (stomatitis)

- Ontsteking van de bloedvaten, lage bloeddruk
- Geelverkleuring van huid of oogwit (geelzucht)
- Bloedingen in de longen, keel, maag of darmen, buik of gewrichten
- Bloedingen van operatiewonden of andere ernstige bloedingen
- Ernstige buikpijn met of zonder rugpijn, pijn in de gewrichten en spierpijn
- Diarree
- Koorts
- Veranderingen in de hoeveelheden van bepaalde stoffen in uw bloed of urine. Dit kan met bloed- of urinetesten worden opgespoord.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de buitenverpakking, flacon of de doordrukstrip na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

30 tabletten in HDPE flessen:

30 dagen na eerste opening van de fles overgebleven tabletten niet meer gebruiken.

100 tabletten in HDPE flessen:

100 dagen na eerste opening van de fles overgebleven tabletten niet meer gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Het werkzame bestanddeel is clopidogrel. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als hydrobromide).
- De andere bestanddelen in de tabletkern zijn (zie rubriek 2 "Clopidogrel Teva Pharma B.V. bevat lactose en Clopidogrel Teva Pharma B.V. bevat gehydrogeneerde ricinusolie"): lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidon (type A), gehydrogeneerde ricinusolie en natriumlaurylsulfaat, en in de filmomhulling zijn lactosemonohydraat, hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 4000, ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172), indigo karmijn aluminium pigment (E132).

Hoe ziet Clopidogrel Teva Pharma B.V. er uit en wat is de inhoud van de verpakking

- De filmomhulde tabletten zijn lichtroze tot roze, filmomhulde, capsulevormige tabletten. Eén kant van de tablet heeft de opdruk 'C75', de andere kant is vlak.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. is verkrijgbaar in geperforeerde blisterverpakkingen met aftrekbaar laagje van aluminium/aluminium met 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 tablet; geperforeerde blisterverpakkingen van aluminium/aluminium met 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 of 100x1 tablet of in HDPE flessen met polypropyleen sluiting of kindveilige polypropyleen sluiting en silicagel als droogmiddel met 30 of 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

- Instructies met betrekking tot het verwijderen van de tablet uit de blisterverpakking zijn vermeld op de omdoos van de strips met aftrekbaar laagje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

Fabrikant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hongarije

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG,
Verenigd Koninkrijk

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,,
Nederland

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
Frankrijk

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютиклъс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

radiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Deze bijsluiter is voor het laatst gewijzigd in maand/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd