

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten
Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 75 mg acetylsalicylzuur (ASA).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg lactose en 3,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 100 mg acetylsalicylzuur (ASA).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg lactose en 3,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale, licht biconvexe tablet met de inscriptie “C75” op één zijde en “A75” op de andere zijde.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, ovale, licht biconvexe tablet met de inscriptie “C75” op één zijde en “A100” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva is geïndiceerd voor de secundaire profylaxe van atherotrombotische fenomenen bij volwassen patiënten die reeds clopidogrel en acetylsalicylzuur (ASA) innemen. Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva is een combinatiegeneesmiddel in een vaste dosis voor voortzetting van de behandeling bij:

- Acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie
- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie

Voor verdere informatie zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- *Volwassenen en ouderen*

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg/75 mg te worden gegeven.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg/100 mg te worden gegeven.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva vaste dosis-combinatie wordt gebruikt na het instellen van de behandeling met clopidogrel en ASA, beide apart toegediend en vervangt de apart toegediende clopidogrel en ASA.

- *Bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging* (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf): de optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen een gebruik gaande tot 12 maanden, en het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1). Als het gebruik van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva wordt stopgezet, kunnen de patiënten baat hebben bij de voorzetting van één plaatjesaggregatieremmer.
- *Bij patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging*: de behandeling 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). Als het gebruik van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva wordt stopgezet, kunnen de patiënten baat hebben bij de voorzetting van één plaatjesaggregatieremmer.

Als een dosis vergeten wordt:

- Binnen minder dan 12 uur na het gewone geplande tijdstip: de patiënten moeten de dosis onmiddellijk innemen en daarna de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen.
 - Gedurende meer dan 12 uur: de patiënten moeten de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen en mogen de dosis niet verdubbelen.
- *Pediatrische patiënten*
De veiligheid en werkzaamheid van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva is niet aanbevolen in deze populatie.
 - *Nierfunctiestoornis*
Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Bijgevolg moet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.
 - *Leverfunctiestoornis*
Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen hebben (zie rubriek 4.4). Bijgevolg moet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Mag toegediend worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Omwille van de aanwezigheid van beide componenten van het geneesmiddel, is Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva gecontra-indiceerd in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermeld hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Actieve pathologische bloedingen, zoals een ulcus pepticum of een intracraniale bloeding.

Omwille van de aanwezigheid van ASA is Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bovendien gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en syndroom van astma, rhinitis en neuspoliepen. Patiënten met voorafbestaande mastocytose bij wie het gebruik van acetylsalicylzuur ernstige overgevoeligheidsreacties kan uitlokken (waaronder circulatoire shock met flushing, hypotensie, tachycardie en braken).
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Derde zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingen en hematologische stoornissen

Gezien de kans op bloedingen en hematologische ongewenste reacties, 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). Als tweevoudige plaatjesaggregatieremmer, moet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met andere NSAID's inclusief Cox-2 remmers of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), trombolitica of andere geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen, zoals pentoxifylline (zie rubriek 4.5). 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. De gelijktijdige toediening van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

De patiënten moeten artsen en tandartsen informeren dat ze Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva innemen voordat een chirurgische ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt ingenomen. Als een electieve chirurgische ingreep wordt overwogen, moet de noodzaak van een dubbele plaatjesaggregatieremmende behandeling herzien worden en moet het gebruik van één enkele plaatjesaggregatieremmer overwogen worden. Als patiënten de plaatjesaggregatieremmende behandeling tijdelijk moeten stopzetten, moet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden onderbroken.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 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 patiënten moeten ook geïnformeerd worden dat het langer dan gewoonlijk kan duren voordat bloedingen stoppen als ze Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva innemen, en dat ze elke ongewone bloeding (plaats of duur) moeten melden aan hun arts.

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 tezamen met neurologische afwijkingen of renale disfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening die een 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.

Recente transient ischaemic attack (TIA) of CVA

Bij patiënten met recente TIA of CVA die een hoog risico hebben op recidiverende ischemische fenomenen, bleek de combinatie van ASA en clopidogrel majeure bloedingen te verergeren. Bijgevolg mag deze toevoeging enkel gebeuren met voorzichtigheid, behalve in klinische situaties waarin de combinatie gunstig bleek te zijn.

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 spiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdige 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).

CYP2C8-substraten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met clopidogrel en geneesmiddelen die dienen als substraat voor het CYP2C8-enzym (zie rubriek 4.5).

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.

Omwillen van de aanwezigheid van ASA is voorzichtigheid vereist

- Bij patiënten met antecedenten van astma of allergische stoornissen aangezien zij een hoger risico hebben op overgevoelighedsreacties
- Bij patiënten met jicht aangezien lage doses ASA de uraatconcentraties verhogen.
- Bij kinderen jonger dan 18 jaar bestaat er een mogelijk verband tussen ASA en het syndroom van Reye. Het syndroom van Reye is een zeer zeldzame ziekte die fataal kan zijn.
- Dit geneesmiddel moet onder strikt medisch toezicht worden toegediend bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase- (G6PD-)deficiëntie vanwege het risico op hemolyse (zie rubriek 4.8).
- Gelijktijdig gebruik van alcohol en ASA kan het risico op gastro-intestinale letsels verhogen.
- Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op gastro-intestinale letsels en bloedingen bij gebruik van clopidogrel plus ASA met alcohol, met name bij chronisch, zwaar alcoholgebruik (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinaal (GI)

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met antecedenten van een peptisch ulcus of een gastroduodenale bloeding of lichte symptomen in de bovenste GI tractus aangezien deze te wijten kunnen zijn aan maagulceratie die kan leiden tot maagbloeding. Ongewenste GI effecten met inbegrip van maagpijn, pyrosis, misselijkheid, braken en GI bloedingen kunnen optreden.

Lichte GI-symptomen, zoals dyspepsie, zijn frequent en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Artsen moeten alert blijven op verschijnselen van GI-ulceratie en bloeding, zelfs indien er geen vroegere GI-symptomen aanwezig zijn. De patiënten moeten geïnformeerd worden over de verschijnselen en symptomen van GI-bijwerkingen en over de maatregelen die ze moeten nemen indien ze optreden (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die gelijktijdig nicorandil en NSAID's waaronder ASA en LAS krijgen, is er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinaal ulcus, perforatie en hemorrhagie (zie rubriek 4.5)

Hulpstoffen

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 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 ook gehydrogeneerde ricinusolie die maagstoornissen en diarree kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen: Er bestaat een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van het mogelijke additieve effect. De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen, dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

De gelijktijdige toediening van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva met orale anticoagulantia is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Alhoewel toediening van clopidogrel 75 mg/dag geen invloed had op de farmacokinetiek van S-warfarine of op de International Normalised Ratio (INR) van patiënten die een langetermijnbehandeling met warfarine kregen, verhoogt gelijktijdige toediening van clopidogrel en warfarine het bloedingsrisico wegens effecten die losstaan van de hemostase.

Glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren krijgen (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/Acetylsalicylzuur Zentiva 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). De veiligheid van de gelijktijdige toediening van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva met andere trombolytica werd niet formeel bepaald en moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubriek 4.4).

NSAID's

In een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Derhalve is de gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd aspirine op de plaatjesaggregatie kan remmen als ze gelijktijdig worden toegediend. Maar de beperkingen van deze gegevens en de onzekerheden in verband met de extrapolatie van *ex vivo* gegevens naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor het regelmatig gebruik van ibuprofen, en er wordt aangenomen dat er waarschijnlijk geen klinisch relevant effect zal zijn bij het occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

Metamizol

Metamizol kan, bij gelijktijdig gebruik, het effect van ASA op de plaatjesaggregatie verminderen. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis ASA innemen voor cardioprotectie.

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 met clopidogrel

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 spiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke of matige CYP2C19-remmers afgeraden te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die sterke of matige CYP2C19-inhibitoren zijn, zijn onder andere bijvoorbeeld omeprazol en esomeprazol, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, carbamazepine en efavirenz.

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 gelijktijdige 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 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 (FK) 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 oestrogeen.

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.

Andere gelijktijdige behandelingen met ASA

Er werden interacties met de volgende geneesmiddelen gerapporteerd bij gebruik van ASA:

Uricosurica (benzbromaron, probenecide, sulfinpyrazon)

Voorzichtigheid is vereist aangezien ASA het effect van de uricosurica kan inhiberen door competitieve eliminatie van urinezuur.

Methotrexaat

Omwille van de aanwezigheid van ASA moet methotrexaat in doses hoger dan 20 mg/week met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva aangezien het de nierklaring van methotrexaat kan inhiberen, wat kan leiden tot beenmergtoxiciteit.

Tenofovir

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en NSAID's kan het risico op nierfalen verhogen.

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van salicylaten en valproïnezuur kan leiden tot een verminderde eiwitbinding aan valproïnezuur en remming van valproïnezuur metabolisme resulterend in verhoogde serumspiegels van totaal en vrij valproïnezuur.

Varicellavaccin

Het wordt aanbevolen om geen salicylaten toe te dienen aan patiënten die het varicella-vaccin hebben gekregen tot zes weken na vaccinatie. Er zijn gevallen van het syndroom van Reye voorgekomen na het gebruik van salicylaten tijdens varicella-infecties (zie rubriek 4.4).

Acetazolamide

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van salicylaten met acetazolamide vanwege het verhoogde risico op metabole acidose.

Nicorandil

Bij patiënten die gelijktijdig nicorandil en NSAID's waaronder ASA en LAS krijgen, is er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinaal ulcus, perforatie en hemorrhagie (zie rubriek 4.4).

Andere interacties met ASA

Er werden ook interacties tussen de volgende geneesmiddelen en hogere (anti-inflammatoire) doses van ASA gerapporteerd: angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers, fenytoïne, bètablokkers, diuretica, en orale hypoglycemiserende middelen.

Alcohol

Gelijktijdig gebruik van alcohol en ASA kan het risico op gastro-intestinale letsels verhogen.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op gastro-intestinale letsels en bloedingen bij gebruik van clopidogrel plus ASA met alcohol, met name bij chronisch, zwaar alcoholgebruik (zie rubriek 4.4).

Andere interacties met clopidogrel en ASA

Meer dan 30.000 patiënten die deelnamen aan de klinische studies met clopidogrel plus ASA in onderhoudsdoses lager dan of gelijk aan 325 mg kregen een hele reeks geneesmiddelen met inbegrip van diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatoren, antidiabetica (met inbegrip van insuline), anti-epileptica en GPIIb/IIIa antagonist zonder aanwijzingen van klinisch significante ongewenste interacties.

Geneesmiddelen die dienen als substraat voor het CYP2C8-enzym: Gebruik van clopidogrel bij gezonde vrijwilligers heeft een verhoogde blootstelling aan repaglinide aangetoond. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de verhoogde blootstelling aan repaglinide het gevolg is van de remming van CYP2C8 door de glucuronide metaboliet van clopidogrel. Vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties is, bij gelijktijdige toediening van clopidogrel en geneesmiddelen die voornamelijk via omzetting door CYP2C8 worden geklaard (bijvoorbeeld repaglinide en paclitaxel), voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Afgezien van de hierboven beschreven specifieke informatie met betrekking tot interacties met andere geneesmiddelen werden er geen interactiestudies verricht met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva en sommige geneesmiddelen die veel gebruikt worden bij patiënten met atherotrombotische aandoeningen.

Zoals bij andere orale P2Y₁₂-remmers kan gelijktijdige toediening van opioïde agonisten de absorptie van clopidogrel vertragen en verminderen, waarschijnlijk als gevolg van een vertraagde maaglediging. De klinische relevantie is niet bekend. Overweeg het gebruik van parenterale plaatjesaggregatieremmers bij patiënten met acuut coronair syndroom die gelijktijdige toediening van morfine of andere opioïde agonisten nodig hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva geen klinische gegevens voorhanden in verband met de blootstelling tijdens de zwangerschap. Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva mag niet gebruikt worden tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met clopidogrel/ASA vereist.

Omwille van de aanwezigheid van ASA, is Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva gecontra-indiceerd tijdens het derde zwangerschapstrimester.

Clopidogrel:

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).

ASA:

Lage doseringen (tot 100 mg/dag):

Klinische studies tonen aan dat doseringen tot 100 mg/dag voor beperkt obstetrisch gebruik, wat gespecialiseerde monitoring vereist, veilig zijn.

Doseringen van 100-500 mg/dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring in verband met het gebruik van doseringen van meer dan 100

mg/dag tot 500 mg/dag. Bijgevolg gelden de aanbevelingen hieronder voor doseringen van 500 mg/dag en hoger ook voor dit dosisbereik.

Doseringen van 500 mg/dag en hoger:

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op miskraam en cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesynthese remmer in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was gestegen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico stijgt met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthese remmer te leiden tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Tot de 24^{ste} week amenorroe (5^{de} zwangerschapsmaand) mag acetylsalicylzuur niet toegediend worden tenzij absoluut noodzakelijk. Als acetylsalicylzuur wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tot de 24^{ste} week amenorroe (5^{de} zwangerschapsmaand), moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn.

Vanaf het begin tot de zesde zwangerschapsmaand, kunnen alle prostaglandinesynthese remmers:

- de foetus blootstellen aan:
 - cardiopulmonale toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
 - nierdisfunctie, die kan evolueren tot nierinsufficiëntie met oligohydramnion;
- moeder en kind, aan het einde van de zwangerschap, blootstellen aan:
 - een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een plaatjesaggregatieremmend effect dat kan optreden zelfs in zeer lage doses;
 - inhibitie van de uteruscontracties, wat leidt tot een uitgestelde of verlengde bevalling.

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. Het is bekend dat ASA bij de mens in beperkte hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen fertiliteitsgegevens met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva. In dierstudies bleek clopidogrel de fertiliteit niet te beïnvloeden. Het is onbekend of de dosis ASA in Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva de vruchtbaarheid beïnvloedt.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 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 42.000 patiënten, die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van de meer dan 30.000 patiënten die behandeld werden met clopidogrel plus ASA, en de meer dan 9.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. De klinisch belangrijke bijwerkingen in vier grote studies, de CAPRIE studie (een studie waarin clopidogrel alleen wordt vergeleken met ASA) en de CURE, CLARITY en COMMIT studies (studies waarin clopidogrel plus ASA wordt vergeleken met ASA alleen) zijn hieronder beschreven. Globaal was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE ongeacht leeftijd, geslacht en ras. Naast klinische studies werden bijwerkingen spontaan gerapporteerd.

Bloeding is de reactie die het vaakst werd gerapporteerd in klinische studies en in de post-marketing ervaring, waarbij ze meestal werd gerapporteerd tijdens de eerste behandelingsmaand.

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

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

In CLARITY is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel + ASA versus de groep ASA alleen. 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.

Tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die waargenomen werden met clopidogrel alleen, met ASA alleen, of met clopidogrel in combinatie met ASA tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven.

Hun frequentie wordt als volgt omschreven: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); 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 orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden of niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4) beenmergfalen*, aplastische anemie, pancytopenie, bicytopenie*, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie, hemolytische anemie bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase- (G6PD-)deficiëntie.* (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom

				(vasospastische allergische angina/allergisch hartinfarct)in het kader van een overgevoeligheds reactie door acetylsalicylzuur* of clopidogrel**
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische shock*, serumziekte, anafylactoïde reacties, kruisreactieve overgevoeligheid tussen producten met thiënoprydines (zoals ticlopidine, prasugrel) (zie rubriek 4.4)**, insuline auto-immuunsyndroom dat kan resulteren in ernstige hypoglykemie, in het bijzonder bij patiënten met HLA DRA4-subtype (frequenter in de Japanse bevolking)**, verergering van allergische symptomen van voedselallergie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hypoglykemie*, jicht* (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd, vooral bij ouderen), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen, ageusie
Oogaandoeningen		oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	Gehoorverlies* of tinnitus*
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis (inclusief Henoch-Schönlein-purpura*), hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonitis, eosinofiele pneumonie, niet-cardiogeen longoedeem bij chronisch gebruik en in het kader van een overgevoeligheidsreactie door acetylsalicylzuur*
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, aandoeningen van de bovenste gastro-intestinale tractus (oesofagitis, oesofageale ulceratie, perforatie, erosieve gastritis, erosieve duodenitis; gastro-duodenale ulcera/perforaties) *; aandoeningen van de onderste gastro-intestinale tractus (klein [jejunum en ileum] en groot [colon en rectum] intestinale ulcera, colitis en

				<p>intestinale perforaties)*; symptomen van de bovenste gastro-intestinale tractus* zoals gastralgie (zie rubriek 4.4); deze ASA-gerelateerde GI-reacties kunnen al dan niet geassocieerd worden met bloeding, en kunnen bij elke dosis acetylsalicylzuur optreden en bij patiënten met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-voorvallen*. Colitis (waaronder ulceratieve of lymfocytair colitis), stomatitis, acute pancreatitis in het kader van een overgevoeligheidsreactie door acetylsalicylzuur*</p>
Lever- en galaandoeningen				<p>Acute leverinsufficiëntie, leverschade, voornamelijk hepatocellulair*, hepatitis, verhoging van leverenzymen*, abnormale leverfunctietest, chronische hepatitis*</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hematoom	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		<p>Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema</p>

				multiforme, acuut gegeneraliseerde eczemateuze pustula (AGEP)), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd overgevoelighedsyndroom, geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythemateuze of exfoliatieve rash, urticaria, eczeem, lichen planus, fixed eruption*,
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Musculoskeletale bloeding (haemartros), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Nierfalen*, acute nierinsufficiëntie (in het bijzonder bij patiënten met bestaande nierfunctiestoornis, hartdecompensatie, nefrotisch syndroom, of gelijktijdige behandeling met diuretica)*, glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op de aanprikplaats			Koorts, zwelling
Onderzoeken		Bloedingstijd verlengd, aantal neutrofielen gedaald, aantal plaatjes gedaald		

* Informatie die in gepubliceerde informatie voor ASA werd gemeld met frequentie "niet bekend".

** 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

Clopidogrel

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.

ASA

De volgende symptomen zijn geassocieerd met matige intoxicatie: duizeligheid, hoofdpijn, tinnitus, verwardheid en gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn).

Bij ernstige intoxicatie worden er ernstige stoornissen van het zuur-base evenwicht waargenomen. De initiële hyperventilatie leidt tot respiratoire alkalose. Daarna treedt respiratoire acidose op als gevolg van een suppressief effect op het ademhalingscentrum. Er ontstaat ook metabole acidose als gevolg van de aanwezigheid van salicylaten. Aangezien kinderen, zuigelingen en peuters vaak pas gezien worden in een laat stadium van intoxicatie, zullen ze gewoonlijk al het stadium van acidose hebben bereikt.

De volgende symptomen kunnen ook optreden: hyperthermie en zweten, die leiden tot dehydratie, rusteloosheid, convulsies, hallucinaties, en hypoglykemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps en ademhalingsstilstand. De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 g. Plasma salicylaat concentraties boven 300 mg/l (1,67 mmol/l) wijzen op intoxicatie.

Overdosering van het combinatiegeneesmiddel in een vaste dosis ASA/clopidogrel kan worden geassocieerd met een toename van bloedingen en daaropvolgend bloedingscomplicaties als gevolg van de farmacologische activiteit van clopidogrel en ASA.

Niet-cardiogeen longoedeem kan optreden met acute en chronische overdosering van acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.8).

Als er een toxische dosis werd ingenomen, is een ziekenhuisopname noodzakelijk. Bij matige intoxicatie kan een poging worden ondernomen om braken te induceren; als dit mislukt, is maagspoeling aangewezen. Geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxativum) worden dan toegediend. De alkalisering van de urine (250 mmol natriumbicarbonaat gedurende 3 uur) met monitoring van de urinaire pH is aangewezen. Hemodialyse is de preferentiële behandeling voor ernstige intoxicatie. De andere tekens van intoxicatie symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotica, bloedplaatjesaggregatieremmers excl. heparine, ATC-code: B01AC30.

Werkingsmechanisme

Clopidogrel is een prodrug, waarvan één van de metabolieten een plaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet gemetaboliseerd worden door CYP450 enzymen om de actieve metaboliet te produceren die de plaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan zijn plaatjes P2Y₁₂ receptor en de daaropvolgende ADP-

gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa complex, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd. Als gevolg van de irreversibele binding, zijn de blootgestelde plaatjes veranderd voor de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) en de snelheid van het herstel van de normale plaatjesfunctie komt overeen met de snelheid waarmee de plaatjes worden vernieuwd. De plaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, is ook geremd door het blokkeren van de amplificatie van de bloedplaatjesactivering door het vrijgekomen ADP.

Omdat de actieve metabooliet gevormd wordt door CYP450 enzymen, waarvan sommige polymorf zijn of onderhevig zijn aan inhibitie door andere geneesmiddelen, zullen niet alle patiënten een adequate plaatjesremming hebben.

Farmacodynamische effecten

Herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag veroorzaakten vanaf de eerste dag een substantiële remming van de ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; deze nam progressief 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.

Acetylsalicylzuur inhibeert de plaatjesaggregatie door irreversibele inhibitie van prostaglandine cyclo-oxygenase en bijgevolg inhibeert het de vorming van tromboxaan A₂, een inductor van de plaatjesaggregatie en vasoconstrictie. Dit effect blijft het gehele leven van het plaatje aanwezig.

Experimentele gegevens suggereren dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd aspirine op de plaatjesaggregatie kan remmen als ze gelijktijdig toegediend worden. In een studiewaarmee een enkelvoudige dosis van ibuprofen 400 mg werd ingenomen binnen de 8 uur voor of binnen de 30 minuten na toediening van aspirine met onmiddellijke afgifte (81 mg), werd een verminderd effect van ASA op de vorming van tromboxaan of de plaatjesaggregatie waargenomen. Maar de beperkingen van deze gegevens en de onzekerheden in verband met de extrapolatie van *ex vivo* gegevens naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor het regelmatig gebruik van ibuprofen, en er wordt aangenomen dat er waarschijnlijk geen klinisch relevant effect zal zijn bij het occasioneel gebruik van ibuprofen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel plus ASA zijn geëvalueerd in 3 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 61.900 patiënten: de CURE, CLARITY en COMMIT studies waarbij clopidogrel plus ASA met ASA alleen werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met andere standaardbehandelingen.

De CURE-studie sloot 12.562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag n = 6259) plus ASA (75-325 mg eenmaal per dag) of ASA alleen (n=6303) (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen te krijgen. 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 plus ASA vs. die behandeld met ASA alleen 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 plus ASA en 719 (11,4%) in de groep behandeld met ASA; dit is een relatieve risicoreductie (RRR) van 20% (95%

CI van 10%-28%; $p = 0.00009$) voor de groep behandeld met clopidogrel plus ASA (een relatieve risicoreductie van 17 % werd vastgesteld wanneer de patiënten op een conservatieve wijze werden behandeld, wanneer zij een percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) met of zonder stent ondergingen was dat 29 % en wanneer zij een coronaire bypass (CABG: coronary artery bypass graft) 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 studie-intervallen 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 voor 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 plus ASA en 1187 (18,8%) in de groep behandeld met ASA; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI van 6%-21%, $p = 0,0005$) voor de groep behandeld met clopidogrel plus ASA. Dit voordeel was voornamelijk toe te schrijven aan de statistisch significante vermindering van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de met clopidogrel plus ASA behandelde groep en 363 (5,8%) in de met ASA 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. Meer bepaald 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 veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel bij patiënten met acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging is geëvalueerd tijdens 2 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken, CLARITY en COMMIT.

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3.491 patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolytica gepland was. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, $n=1752$) plus ASA of ASA alleen ($n=1739$), (150 tot 325 mg als oplaaddosis gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een compositie van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten waarbij geen angiografie plaatsvond, was het primaire eindpunt overlijden of een terugkerend myocardinfarct voor/op dag 8 of ziekenhuisontslag. De patiëntenpopulatie bestond voor 19,7% uit vrouwen en voor 29,2% uit patiënten ≥ 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 clopidogrel plus ASA groep en 21,7% van de patiënten in de groep behandeld met ASA alleen 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 vermoedelijke 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) plus ASA (162 mg/dag) of ASA alleen (162 mg/dag) (n=22.891) 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 plus ASA 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.

De-escalatie van P2Y₁₂-remmers bij ACS

Het overschakelen van een krachtigere P2Y₁₂-receptorremmer naar clopidogrel in combinatie met aspirine na een acute fase van ACS werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, door onderzoekers gesponsorde onderzoeken (ISS) - TOPIC en TROPICAL-ACS - met klinische uitkomstgegevens.

Het klinische voordeel van de krachtigere P2Y₁₂-remmers, ticagrelor en prasugrel is in hun hoofdonderzoek gerelateerd aan een significante afname van recidiverende ischemische voorvallen (waaronder acute en subacute stenttrombose [ST], myocardinfarct [MI] en dringende revascularisatie). Hoewel het ischemische voordeel consistent was gedurende het eerste jaar, werd er een grotere daling in ischemisch recidief na ACS waargenomen gedurende de eerste dagen na de start van de behandeling. *Post-hoc* analyses toonden daarentegen een statistisch significante toename aan van het bleedingsrisico met krachtigere P2Y₁₂-remmers, die voornamelijk tijdens de onderhoudsfase voorkomen, na de eerste maand na ACS. TOPIC en TROPICAL-ACS werden ontworpen om te bestuderen hoe de bleedingsvoorvallen kunnen worden verlicht terwijl de werkzaamheid behouden blijft.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Dit gerandomiseerde, open-labelonderzoek omvatte ACS-patiënten die PCI nodig hadden. Patiënten die aspirine en een krachtigere P2Y₁₂-remmer kregen en zonder bijwerkingen na één maand, werden toegewezen om over te schakelen naar aspirine met vaste dosis plus clopidogrel (de-escalatie van de dubbele antiplaatjesaggregatietherapie [DAPT]) of voortzetting van hun medicatie (ongewijzigde DAPT).

In totaal werden 645 van de 646 patiënten met STEMI of NSTEMI of onstabiele angina geanalyseerd (de-escalatie DAPT [$n = 322$], ongewijzigde DAPT [$n = 323$]). Follow-up na één jaar werd uitgevoerd voor 316 patiënten (98,1%) in de de-escalatie DAPT-groep en 318 patiënten (98,5%) in de ongewijzigde DAPT-groep. De mediane follow-up voor beide groepen was 359 dagen. De kenmerken van het onderzochte cohort waren vergelijkbaar in de twee groepen.

De primaire uitkomst, een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, beroerte, dringende revascularisatie en BARC (Bleeding Academic Research Consortium) bloeding ≥ 2 tot 1 jaar na het begin van ACS, trad op bij 43 patiënten (13,4%) in de de-escalatie DAPT-groep en bij 85 patiënten (26,3%) in de ongewijzigde DAPT-groep ($p < 0,01$). Dit statistisch significante verschil werd voornamelijk veroorzaakt door minder bleedingsvoorvallen, zonder verschil gemeld in ischemische eindpunten ($p = 0,36$), terwijl BARC ≥ 2 bloeding minder vaak voorkwam in de de-escalatie DAPT-groep (4,0%) versus 14,9% in de ongewijzigde DAPT-groep ($p < 0,01$). Bleedingsvoorvallen gedefinieerd als alle BARC kwamen voor bij 30 patiënten (9,3%) in de de-escalatie DAPT-groep en bij 76 patiënten (23,5%) in de onveranderde DAPT-groep ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Dit gerandomiseerd, open-labelonderzoek omvatte 2610 biomarkerpositieve ACS-patiënten na een succesvolle PCI. Patiënten werden gerandomiseerd om ofwel prasugrel 5 of 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1306) of prasugrel 5 of 10 mg/dag (dag 0-7) te krijgen en vervolgens gede-escaleerd naar clopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1304), in combinatie met ASA (< 100 mg/dag). Op dag 14 werd een bloedplaatjesfunctieonderzoek (PFT) uitgevoerd. Bij de patiënten die enkel prasugrel kregen, werd de behandeling met prasugrel gedurende 11,5 maanden voortgezet.

De de-escalatiepatiënten ondergingen een hogeplaatjesreactiviteit (HPR)-test. Als de HPR ≥ 46 eenheden was, werden de patiënten terug ge-escaleerd naar prasugrel 5 of 10 mg/d gedurende 11,5 maanden; als de HPR < 46 eenheden was, gingen de patiënten door met clopidogrel 75 mg/dag gedurende 11,5 maanden. Daarom had de geleide de-escalatiegroep patiënten die ofwel prasugrel (40%) ofwel clopidogrel (60%) kregen. Bij alle patiënten werd aspirine voortgezet en ze werden gedurende één jaar gevolgd.

Het primaire eindpunt (de gecombineerde incidentie van CV-sterfte, MI, beroerte en BARC-bloedinggraad ≥ 2 op 12 maanden) werd behaald met non-inferioriteit: vijfnegentig patiënten (7%) in de geleide de-escalatiegroep en 118 patiënten (9%) in de controlegroep (p niet-inferioriteit = 0,0004) hadden een voorval. De geleide de-escalatie resulteerde niet in een verhoogd gecombineerd risico op ischemische voorvallen (2,5% in de de-escalatiegroep versus 3,2% in de controlegroep; p niet-inferioriteit = 0,0115), noch in het belangrijkste secundaire eindpunt van BARC-bloeding ≥ 2 ([5%] in de de-escalatiegroep versus 6% in de controlegroep [p = 0,23]). De cumulatieve incidentie van alle bloedingsvoorvallen (BARC-klasse 1 tot 5) was 9% (114 voorvallen) in de geleide de-escalatiegroep versus 11% (137 voorvallen) in de controlegroep (p = 0,14).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van coronaire atherosclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Clopidogrel:

Absorptie

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

Distributie

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

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. De actieve metaboliet wordt voornamelijk gevormd door CYP2C19 met bijdragen van diverse andere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4. 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 de 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 feces 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 allel CYP2C19*1 correspondeert met een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19*2 en CYP2C19*3 met een niet-functioneel metabolisme corresponderen. De CYP2C19*2 en CYP2C19*3-allelen vormen het merendeel van de allelen met verminderde functie bij Kaukasiërs (85%) en bij Aziaten (99%) met een verminderd metabolisme. Andere allelen die in verband worden gebracht met een afwezig of een verminderd metabolisme komen minder vaak voor en omvatten CYP2C19*4, *5, *6, *7 en *8. Een patiënt met een verminderd metabolisme bezit twee allelen met functieverlies zoals hierboven gedefinieerd. Gepubliceerde frequenties voor de genotypes met een verminderd CYP2C19-metabolisme bedragen ongeveer 2% voor Kaukasiërs, 4% voor het negroïde ras en 14% voor Chinezen. Er zijn tests beschikbaar om het CYP2C19-genotype van een patiënt te bepalen.

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

Consistent met de bovenvermelde resultaten bleek in een meta-analyse van 6 studies waarin 335 subjecten 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 onderzoeken. 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, myocardinfarct 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-geïnduceerde 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.

Acetylsalicylzuur (ASA):

Absorptie

Na absorptie wordt ASA in Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva gehydrolyseerd tot salicylzuur met piekplasmaspiegels van salicylzuur die optreden binnen 1 uur na toediening, zodat de plasmaspiegels van ASA in wezen niet detecteerbaar zijn 1,5-3 uur na toediening.

Distributie

ASA is zwak gebonden aan plasma-eiwitten en zijn apparent distributievolume is laag (10 l). Zijn metaboliet, salicylzuur, is sterk gebonden aan plasma-eiwitten, maar zijn binding is concentratie-afhankelijk (niet-lineair). In lage concentraties (<100 microgram/ml) is ongeveer 90% van salicylzuur gebonden aan albumine. Salicylzuur wordt uitgebreid verdeeld naar alle weefsels en vloeistoffen in het lichaam, met inbegrip van het centrale zenuwstelsel, de moedermelk en foetale weefsels.

Biotransformatie en eliminatie

ASA in Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva wordt in het plasma snel gehydrolyseerd tot salicylzuur, met een halfwaardetijd van 0,3 tot 0,4 uur voor ASA doses van 75 tot 100 mg. Salicylzuur wordt voornamelijk geconjugeerd in de lever tot salicylurinezuur, een fenolglucuronide, een acylglucuronide, en een aantal kleine metabolieten. Salicylzuur in Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Het salicylaat metabolisme is

verzadigbaar en de totale lichaamsklaring daalt bij hogere serumspiegels omwille van het beperkte vermogen van de lever om zowel salicylurinezuur als fenolglucuronide te vormen. Na toxische dosissen (10-20 g) kan de plasmahalfwaardetijd tot meer dan 20 uur zijn toegenomen. In hoge ASA doses volgt de eliminatie van salicylzuur een nul-orde kinetiek (d.w.z. de eliminatiesnelheid is constant ten opzichte van de plasmaconcentratie), met een apparente halfwaardetijd van 6 uur of meer. De renale excretie van onveranderd werkzaam bestanddeel hangt af van de urinaire pH. Naarmate de urine pH stijgt boven 6,5, stijgt de nierklaring van vrij salicylaat van <5% tot >80%. Na therapeutische doses is ongeveer 10% uitgescheiden in de urine als salicylzuur, 75% als salicylurinezuur, 10% als fenol- en 5% als acylglucuroniden van salicylzuur.

Op basis van de farmacokinetische en metabole kenmerken van beide stoffen, zijn klinisch significante FK interacties onwaarschijnlijk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Clopidogrel

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.

Acetylsalicylzuur

Studies met eenmalige doses hebben aangetoond dat de orale toxiciteit van ASA laag is. Toxiciteitsstudies met herhaalde doses hebben aangetoond dat doseringen tot 200 mg/kg/dag goed verdragen worden bij ratten; honden lijken gevoeliger te zijn, waarschijnlijk omwille van de hoge gevoeligheid van hondachtigen voor de ulcerogene effecten van NSAID's. Er werden geen verontrustende gevallen van genotoxiciteit of clastogeniciteit gevonden met ASA. Hoewel er geen formele carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd met ASA, werd aangetoond dat het geen tumorpromotor is.

Gegevens in verband met de reproductieve toxiciteit tonen aan dat ASA teratogeen is bij verschillende laboratoriumdieren.

Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthese remmer te leiden tot een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Bovendien werden verhoogde incidenties van

verschillende malformaties, waaronder cardiovasculair, gerapporteerd bij dieren die een prostaglandinesynthese remmer kregen tijdens de organogenetische periode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)

Macrogol 6000

Microkristallijne cellulose

Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Maïszetmeel

Gehydrogeneerde ricinusolie

Stearinezuur

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Omhuiling

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Triacetine (E 1518)

Geel ijzeroxide (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Omhuiling

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Triacetine (E 1518)

Geel ijzeroxide (E172)

Glansmiddel

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 14, 28 en 84 filmomhulde tabletten bevatten.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 14, 28 en 84 filmomhulde tabletten bevatten.

Aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet bevatten.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/623/001 – Dozen van 14 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/002 – Dozen van 28 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/003 – Dozen van 30 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/004 – Dozen van 50 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/005 – Dozen van 84 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/006 – Dozen van 90 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/007 – Dozen van 100 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/ 1/10/623/015 – Dozen van 30 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/10/623/008 – Dozen van 14 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/009 – Dozen van 28 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/010 – Dozen van 30 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/011 – Dozen van 50 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/012 – Dozen van 84 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/013 – Dozen van 90 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

EU/1/10/623/014 – Dozen van 100 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010

Datum van laatste verlenging: 15 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT 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. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Frankrijk

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

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke tablet bevat: 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 75 mg acetylsalicylzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: lactose en gehydrogeneerde ricinusolie.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tablet
50 x 1 filmomhulde tablet
84 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet
30 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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.

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

Voor verwijdering zie de lokale voorschriften.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankrijk

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

EU/1/10/623/001 14 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/002 28 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/003 30 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/004 50 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/005 84 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/006 90 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/007 100 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/015 30 filmomhulde tablet

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 14, 28 of 84 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

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

sanofi-aventis groupe

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Ma
Di
Wo
Do
Vr
Za
Zo

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blistervan 30, 30x1, 50x1, 90x1 en 100x1 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

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

sanofi-aventis groupe

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke tablet bevat: 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 100 mg acetylsalicylzuur.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: lactose en gehydrogeneerde ricinusolie.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tablet
50 x 1 filmomhulde tablet
84 filmomhulde tabletten
90 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

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.

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

Voor verwijdering zie de lokale voorschriften.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankrijk

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

EU/1/10/623/008 14 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/009 28 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/010 30 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/011 50 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/012 84 filmomhulde tabletten
EU/1/10/623/013 90 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/10/623/014 100 x 1 filmomhulde tablet

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 14, 28 of 84 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

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

sanofi-aventis groupe

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Ma
Di
Wo
Do
Vr
Za
Zo

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister van 30x1, 50x1, 90x1 en 100x1 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg tabletten
clopidogrel/acetylsalicylzuur

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

sanofi-aventis groupe

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel / acetylsalicylzuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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.
- Geeft 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.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 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/Acetylsalicylzuur Zentiva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bevat clopidogrel en acetylsalicylzuur (ASA) en behoort tot een groep van geneesmiddelen die bloedplaatjesaggregatieremmers wordt genoemd. Bloedplaatjes zijn zeer kleine bloedbestanddelen die samenklonteren tijdens de bloedstolling. Door deze samenklontering te voorkomen in sommige types bloedvaten (arteriën genoemd), verminderen bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen de kans op vorming van bloedstolsels (een proces dat atherotrombose wordt genoemd).

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva wordt ingenomen door volwassenen om de vorming van bloedstolsels in verharde arteriën te voorkomen, een proces dat kan leiden tot atherotrombotische fenomenen (zoals beroerte, hartaanval of overlijden).

U heeft Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva voorgeschreven gekregen in plaats van de twee aparte geneesmiddelen, clopidogrel en ASA, om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen omdat u een ernstig type van pijn op de borst heeft gehad, bekend als “instefabiele angina” of “hartaanval” (myocardinfarct). Voor de behandeling van deze aandoening heeft uw arts mogelijk een stent geplaatst in de verstopte of vernauwde slagader om de effectieve bloeddoorstroming te herstellen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor andere producten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) genoemd; deze worden voornamelijk gebruikt bij pijnlijke en/of inflammatoire aandoeningen van spieren of gewrichten.
- U heeft een medische aandoening die bestaat uit een combinatie van astma, loopneus en poliepen (een soort gezwollen in de neus).

- U heeft een medische aandoening die momenteel een bloeding veroorzaakt zoals een maagzweer of een bloeding in de hersenen.
- U lijdt aan een ernstige leveraandoening.
- U lijdt aan een ernstige nieraandoening.
- U bent in de laatste 3 maanden van uw zwangerschap.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt indien één van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is:

- Wanneer u een risico op bloedingen heeft zoals:
 - een aandoening waarbij er een risico is op inwendige bloedingen (zoals een maagzweer).
 - een bloedziekte die kan leiden tot inwendige bloedingen (bloedingen in weefsels, organen of gewrichten van uw lichaam).
 - een recente ernstige verwonding.
 - een recente operatie (inclusief een tandheelkundige ingreep).
 - een geplande operatie (inclusief een tandheelkundige ingreep) binnen de komende zeven dagen.
- Als u in de afgelopen 7 dagen een bloedstolsel in uw hersenslagader heeft gehad (ischemische aanval).
- Als u een nier- of leverziekte heeft.
- Als u een voorgeschiedenis van astma of allergische reacties heeft inclusief een allergie voor enig geneesmiddel gebruikt om uw ziekte te behandelen.
- Als u jicht heeft.
- Als u alcohol drinkt, vanwege het verhoogde risico op bloedingen of letsels in het maag-darmkanaal.
- Als u een aandoening heeft die bekend staat als glucose-6-fosfaatdehydrogenase- (G6PD-) deficiëntie vanwege het risico op een bepaalde vorm van bloedarmoede (anemie, laag aantal rode bloedcellen).

Terwijl u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva gebruikt:

- Dient u uw arts te vertellen
 - als een operatie (inclusief een tandheelkundige ingreep) gepland wordt.
 - als u maagpijn of buikpijn of een bloeding in de maag of de darmen hebt (rode stoelgang of zwarte stoelgang).
- Dient u uw arts onmiddellijk te vertellen of u een medische toestand ontwikkelt met koorts en bloeditstoringen onder de huid die als rode gestippelde punten wordt waargenomen, met of zonder onverklaarde extreme vermoeidheid, verwarring, vergeling van de huid of de ogen (geelzucht) bekend als Trombotische Trombocytopenische Purpura of TTP (zie rubriek 4).
- 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 bloedstolselvorming 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').
- Kan uw arts bloedonderzoek aanvragen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva is niet bestemd voor gebruik bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar. Er bestaat een mogelijk verband tussen acetylsalicylzuur (ASA) en het syndroom van Reye als producten op basis van ASA worden toegediend aan kinderen of jongeren met een virale infectie. Het syndroom van Reye is een zeer zeldzame aandoening die fataal kan zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 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.

Sommige andere geneesmiddelen kunnen het gebruik van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva beïnvloeden of vice versa.

U moet uw arts in het bijzonder vertellen als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, zoals:
 - o orale anticoagulantia, geneesmiddelen gebruikt om de bloedstolling te remmen,
 - o niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, gewoonlijk gebruikt voor de behandeling van pijn en/of ontstekingen van spieren of gewrichten,
 - o heparine of een ander injecteerbaar geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
 - o ticlopidine, een ander geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
 - o een selectieve serotonine-heropnameremmer (zoals bijvoorbeeld fluoxetine of fluvoxamine), geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt om een depressie te behandelen,
- omeprazol of esomeprazol, geneesmiddelen die maagbezwaren behandelen
- methotrexaat, een geneesmiddel gebruikt om ernstige gewrichtsziekten (reumatoïde artritis) of huidziekten (psoriasis) te behandelen,
- acetazolamide, een geneesmiddel gebruikt om glaucoom te behandelen (verhoogde oogboldruk), of epilepsie of om de urinestroom te verhogen,
- probenecide, benzbromaron, of sulfinpyrazon, geneesmiddelen gebruikt om jicht te behandelen
- fluconazol of voriconazol, geneesmiddelen die gebruikt worden om schimmelinfecties te behandelen,
- efavirenz of tenofovir, geneesmiddelen om HIV (humaan immunodeficiëntievirus) te behandelen,
- valproïnezuur, valproaat of carbamazepine, geneesmiddelen gebruikt om bepaalde vormen van epilepsie te behandelen,
- het varicella vaccin, een geneesmiddel om waterpokken of gordelroos te voorkomen, binnen 6 weken voorafgaand aan het innemen van Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva, of als u actief waterpokken of gordelroos heeft (zie rubriek 2 “Kinderen en jongeren tot 18 jaar”),
- moclobemide, een geneesmiddel om een depressie te behandelen.
- repaglinide, een geneesmiddel om diabetes te behandelen,
- paclitaxel, een geneesmiddel om kanker te behandelen,
- nicorandil, een geneesmiddel om pijn op de borst te behandelen,
- opioïden: als u met clopidogrel wordt behandeld, informeer dan uw arts voordat u een behandeling met opioïden krijgt voorgeschreven.

U moet een andere behandeling met clopidogrel stoppen terwijl u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva inneemt.

Incidenteel gebruik van ASA (niet meer dan 1000 mg per 24 uur) zou over het algemeen geen problemen mogen opleveren, maar langdurig gebruik van ASA in andere omstandigheden dient met uw arts of apotheker besproken te worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva niet in tijdens de laatste 3 maanden van de zwangerschap.

Het is aanbevolen om dit geneesmiddel niet in te nemen tijdens de eerste 6 maanden van de zwangerschap.

Indien u zwanger bent of denkt zwanger te zijn, dient u uw dokter of uw apotheker hiervan op de hoogte te stellen alvorens Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva in te nemen. Als u zwanger wordt terwijl u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts daar Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva niet wordt aanbevolen als u zwanger bent.

U mag geen borstvoeding geven als u dit geneesmiddel inneemt.

Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, vraag uw arts om advies alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva behoort uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken niet te beïnvloeden.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bevat lactose

Indien uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers (bijv. lactose) niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts dan voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bevat gehydrogeneerde ricinusolie

Dit kan maagstoornissen of 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 één tablet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva per dag, oraal in te nemen met een glas water, met of zonder voedsel.

U dient uw geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Afhankelijk van uw aandoening, zal uw arts bepalen hoelang u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva moet innemen. Als u een hartaanval heeft gehad, moet dit geneesmiddel voor ten minste vier weken worden voorgeschreven.

In ieder geval dient u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva net zolang in te nemen als uw arts u voorschrijft.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts of de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gezien het verhoogde risico op bloedingen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeet een tablet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva in te nemen, maar dit binnen 12 uur na uw gebruikelijke tijdstip van inname bemerkt, neem uw tablet dan meteen in en neem uw volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in.

Als het langer dan 12 uur geleden is, neem dan gewoon de volgende enkele dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Voor de verpakkingen van 14, 28 en 84 tabletten: U kunt de dag waarop u voor het laatst een tablet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva hebt ingenomen controleren op de kalenderaanduiding die op de blister gedrukt staat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop de behandeling niet, tenzij uw arts u zegt dat u mag stoppen. Neem contact op met uw arts alvorens de behandeling te stoppen of te herstarten.

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, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

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

- Koorts, verschijnselen van infectie of extreme vermoeidheid. Ze kunnen te wijten zijn aan een zeldzame daling van sommige bloedcellen.
- Verschijnselen van leverproblemen zoals gele verkleuring van de huid en/of de ogen (geelzucht), al dan niet geassocieerd zijn met bloedingen die optreden onder de huid als rode puntjes, en/of verwardheid (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').
- Zwelling in de mond of huidstoornissen zoals huiduitslag en jeuk, huidblaren. Dit kunnen tekens zijn van een allergische reactie.

De meest frequente bijwerking die waargenomen werd met Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva, is een bloeding. Een bloeding kan zich manifesteren als een bloeding in de maag of de darmen, een kneuzing, een hematoom (een ongewone onderhuidse bloeding of kneuzing), een neusbloeding, bloed in de urine. In een klein aantal gevallen werd een bloeding in het oog, in het hoofd (vooral bij ouderen), de longen of de gewrichten gerapporteerd.

Als u een langdurige bloeding vertoont terwijl u Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva inneemt

Als u zich snijdt of verwondt, kan het langer dan gewoonlijk duren voordat een bloeding stopt. Dit houdt verband met de werking van het geneesmiddel aangezien het voorkomt dat het bloed stolsels kan vormen. Bij kleine snijwonden en verwondingen, zoals door snijden, bij het scheren, is dit gewoonlijk van geen belang. Maar als u ongerust bent over uw bloeding, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Andere bijwerkingen zijn:

Bijwerkingen die vaak voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

Diarree, buikpijn, indigestie of maagzuur.

Bijwerkingen die soms voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):

Hoofdpijn, maagulcus, braken, misselijkheid, constipatie, overdreven gasvorming in de maag of de darmen, huiduitslag, jeuk, duizeligheid, gevoel van tinteling en verdoving.

Een bijwerking die zelden voorkomt (kan bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers voorkomen):

Draaiduizeligheid (vertigo), toegenomen borstgroei bij mannen.

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers voorkomen):

Geelzucht (het vergelen van de huid en/of ogen), een branderig gevoel in de maag en/of slokdarm, ernstige buikpijn met of zonder rugpijn, koorts, ademhalingsmoeilijkheden soms geassocieerd met hoest, veralgemeende allergische reacties (bijvoorbeeld een warm gevoel in het hele lichaam en zich plotseling niet lekker voelen, mogelijk leidend tot flauwvallen), zwelling in de mond, blaren op de huid, huidallergie, pijnlijke mond (stomatitis), daling van de bloeddruk, verwardheid, hallucinaties, gewrichtspijn, spierpijn, veranderingen in de smaak of verlies van de smaak van voedsel, ontsteking van de kleine bloedvaten.

Bijwerkingen met frequentie niet bekend (frequentie kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Perforatie van een ulcus, oorsuizingen, gehoorverlies, plotselinge levensbedreigende allergische of overgevoeligheidsreacties, met pijn in de borst of buik, nierziekte, lage bloedsuiker, jicht (een aandoening van pijnlijke, gezwollen gewrichten veroorzaakt door urinezuurkristallen) en verergering van voedselallergieën, een bepaalde vorm van bloedarmoede (anemie, laag aantal rode bloedcellen) (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"), zwelling.

Bovendien kan uw arts veranderingen bemerken in uw bloed of urinetesten.

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 geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blister. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare verschijnselen van bederf bemerkt.

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

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn clopidogrel en acetylsalicylzuur (ASA). Elke tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 75 mg acetylsalicylzuur.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: mannitol (E421), macrogol 6000, microkristallijne cellulose, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, maïszetmeel, gehydrogeneerde ricinusolie (zie rubriek 2 ‘Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bevat gehydrogeneerde ricinusolie’), stearinezuur en watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- Tabletomhulling: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 ‘Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva bevat lactose’), hypromellose (E464), titaandioxide (E171), triacetine (E1518), geel ijzeroxide (E172)
- Glansmiddel: carnaubawas.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

De werkzame stoffen in dit middel zijn clopidogrel en acetylsalicylzuur (ASA). Elke tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat) en 100 mg acetylsalicylzuur.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: mannitol (E421), macrogol 6000, microkristallijne cellulose, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, maïszetmeel, gehydrogeneerde ricinusolie (zie rubriek 2 ‘DuoPlavin bevat gehydrogeneerde ricinusolie’), stearinezuur en watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- Tabletomhulling: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 ‘DuoPlavin bevat lactose’), hypromellose (E464), titaandioxide (E171), triacetine (E1518), rood ijzeroxide (E172)
- Glansmiddel: carnaubawas

Hoe ziet Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/ 75 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn ovale, licht biconvexe, gele tabletten, op één zijde staat "C75" en op de andere zijde "A75".

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva wordt geleverd in kartonnen doosjes die bevatten:

- 14, 28, 30 en 84 tabletten in geheel aluminium blisterverpakkingen
- 30x1, 50x1, 90x1 en 100x1 tablet in geheel aluminium geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen.

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur Zentiva 75 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Clopidogrel/Acetylsalicylzuur 75 mg/ 100 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn ovale, licht biconvexe, lichtroze tabletten, op één zijde staat "C75" en op de andere zijde "A100".

DuoPlavin wordt geleverd in kartonnen doosjes die bevatten:

- 14, 28 en 84 tabletten in geheel aluminium blisterverpakkingen
- 30x1, 50x1, 90x1 en 100x1 tablet in geheel aluminium geperforeerde eenheidsdosis-blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Registratiehouder:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Frankrijk

Fabrikant:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankrijk

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

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA

EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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