

Medical

Bedrijf
Contactpersoon
Adres
Postcode Plaats

Gouda, 6 augustus 2009
Ref.: RAR/090441

Betreft: **Belangrijke veiligheidsinformatie:**

Gelijktijdig gebruik van clopidogrel-bevattende geneesmiddelen (Plavix[®]) en protonpompremmers (PPI's) dient te worden vermeden tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Clopidogrel kan minder effectief zijn als patiënten een combinatie van deze geneesmiddelen gebruiken.

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor Geneesmiddelen voor Menselijk Gebruik (CHMP) van het Europese bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), informeren sanofi-aventis Netherlands B.V. en Bristol-Myers Squibb B.V. u hierbij over een belangrijke wijziging in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) wat betreft de voorschrijf- en veiligheidsinformatie voor **clopidogrel waterstofsulfaat**, in Nederland op de markt gebracht onder de merknaam Plavix[®]. De reden voor de wijziging betreft de toevoeging van een waarschuwing om het gelijktijdig gebruik van Plavix[®] met protonpompremmers (PPI's) te vermijden, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Deze aanpassing wordt gedaan vanwege enkele recente klinische studies in de literatuur die wijzen op een mogelijke interactie met PPI's, waardoor de werkzaamheid van clopidogrel-bevattende geneesmiddelen kan worden verminderd. De handelsvergunninghouders voeren momenteel een uitgebreid klinisch programma uit om eventuele interacties beter te begrijpen en verder advies te kunnen geven aan medische zorgverleners.

Patiënten dienen Plavix[®] te blijven innemen zoals voorgeschreven.

Het gebruik van PPI's moet worden vermeden bij patiënten die worden behandeld met Plavix[®], tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H₂-antihistaminica of antacida, de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van clopidogrel verstoren.

Nadere informatie over de klinische situatie

Clopidogrel is een prodrug die in de lever wordt gemetaboliseerd, gedeeltelijk door cytochroom P450 2C19 (CYP2C19), voordat deze biologisch actief kan zijn ter preventie van atherotrombotische complicaties.

PPI's, geneesmiddelen om maagzweren en gastro-oesofagale reflux te voorkomen en te behandelen, kunnen de activiteit van CYP2C19 remmen. Hoewel het bewijs voor de remming van CYP2C19 varieert binnen deze klasse PPI's, hebben mogelijk alle geneesmiddelen uit deze klasse deze interactie.



Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen zijn onder andere PPI's (omeprazol, esomeprazol) en andere geneesmiddelen (fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, ciprofloxacine, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine en chlooramfenicol).

De aangepaste rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" van de aangepaste SPC voor Plavix[®] bevat het advies dat het gelijktijdig gebruik van PPI's of geneesmiddelen die CYP2C19 remmen, moet worden vermeden bij patiënten die clopidogrel gebruiken, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Dit advies komt tevens terug in rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie" van de SPC voor Plavix[®].

Bovendien is de rol van genetische variaties van CYP2C19, die kunnen leiden tot een verminderde bloedplaatjesremming, opgenomen in de rubrieken 4.2 "Dosering en wijze van toediening", 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen" en 5.2 "Farmacokinetische eigenschappen" van de SPC voor Plavix[®].

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC en Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, de handelsvergunninghouders, voeren momenteel onderzoek uit naar de mogelijke effecten van PPI's en genetische variaties van CYP2C19 op de activiteit van Plavix[®].

Nadere informatie over aanbevelingen aan medische zorgverleners totdat aanvullende gegevens beschikbaar zijn

- Medische zorgverleners dienen op de hoogte te zijn van een mogelijke interactie tussen clopidogrel en PPI's of geneesmiddelen die CYP2C19 remmen, omdat dit kan leiden tot een mogelijke afname van de werkzaamheid van clopidogrel.
- Patiënten dienen Plavix[®] te blijven innemen zoals voorgeschreven.
- PPI's en geneesmiddelen die CYP2C19 remmen, moeten worden vermeden bij patiënten die clopidogrel-bevattende geneesmiddelen (Plavix[®]) gebruiken, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Indien een maagbeschermend geneesmiddel nodig is, dient opgemerkt te worden dat er geen bewijs is dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H₂-antihistaminica of antacida, de bloedplaatjes-aggregatieremmende werking van clopidogrel verstoren.

Verzoek om rapportage

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen tevens te allen tijde worden gemeld bij de firma's, sanofi-aventis Netherlands B.V. en Bristol-Myers Squibb B.V., op respectievelijk de volgende e-mailadressen: meldpunt.nl@sanofi-aventis.com en medischeafdeling@b-ms.nl.

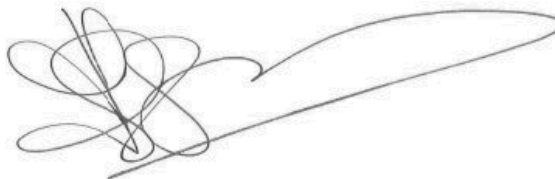
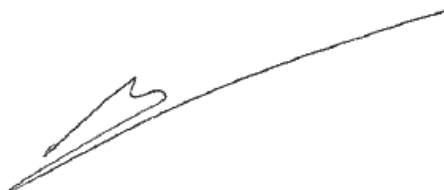
Nadere informatie

Lees de bijgevoegde herziene Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) aandachtig door. Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Plavix[®], kunt u contact opnemen met sanofi-aventis Netherlands B.V. via telefoonnummer 0182 - 557 755 of met Bristol-Myers Squibb B.V. via telefoonnummer 0348 - 574 222.

Bijgevoegd treft u een kopie aan van de herziene versie van de SPC voor Plavix[®] 75 mg filmomhulde tabletten in track changes. De wijzigingen zijn tevens van toepassing op de SPC voor Plavix[®] 300 mg filmomhulde tabletten.

Hoogachtend namens,
sanofi-aventis Netherlands B.V.

Bristol-Myers Squibb B.V.



H.G.J. Hoedemaker, arts
Medisch Directeur

Mevr. J. S. Eggermont, arts
Medisch Directeur

Bijlagen:

- SPC Plavix[®] 75 mg filmomhulde tabletten (in track changes; de SPC is identiek voor Plavix[®] 300 mg)
- Lijst met literatuurreferenties:
 - Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60
 - Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148.e1-5
 - Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel Medco Outcomes Study. Presented at 32nd Annual Scientific Sessions. Society of Cardiovascular Angiography and Intervention, May 6-9, 2009, Las Vegas, NV, USA:abstr.O-11
 - Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmisko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009 Jan 28;180(7):713-8.

Uw gegevens zijn afkomstig uit OneKey. Voor meer informatie of indien u er geen prijs op stelt in de toekomst mailings van sanofi-aventis te ontvangen, kunt u contact opnemen met de firma Cegedim op telefoonnummer 035-6955363.