

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel Accord 75 mg filmomhulde tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 67,5 mg lactose en 7,5 mg gehydrogeneerde ricinusolie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, aan beide kanten onbedrukt.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Secundaire profylaxe van atherotrombotische complicaties*

Clopidogrel is geïndiceerd bij:

- Volwassen patiënten die een myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen) of een ischemische beroerte (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) hebben gehad of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Volwassen patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten bij wie een stent is geplaatst na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die in aanmerking komen voor trombolytische therapie.

*Preventie van atherotrombotische en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren*

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

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

- Volwassenen en ouderen

Clopidogrel dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg te worden gegeven:

Bij patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:

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

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

Als een dosis vergeten wordt:

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

- **Pediatrische patiënten**

Clopidogrel mag niet worden gebruikt bij kinderen vanwege werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1).

- **Nierinsufficiëntie**

De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

- **Leverinsufficiëntie**

De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Mag toegediend worden met of zonder voedsel.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 2 en rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Actieve pathologische bloeding, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### *Bloeding en hematologische aandoeningen*

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatieremmers moet clopidogrel met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een mogelijk verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een trauma, chirurgische ingreep of andere pathologische omstandigheden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIa-remmers of niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) waaronder Cox-2 remmers, of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), of andere geneesmiddelen die geassocieerd worden met het risico

op bloedingen, zoals pentoxifylline (zie rubriek 4.5). De patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden op symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Indien een patiënt een geplande chirurgische ingreep moet ondergaan waarbij een bloedplaatjesaggregatieremmende werking tijdelijk niet wenselijk is, moet de behandeling met clopidogrel 7 dagen voor de chirurgische ingreep worden onderbroken. Patiënten dienen artsen en tandartsen ervan op de hoogte te stellen dat ze clopidogrel gebruiken, voordat een eventuele chirurgische ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die letsels met een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat, bij gebruik van clopidogrel (alleen of in combinatie met ASA), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt, en dat ze alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan hun arts dienen te melden.

#### *Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP)*

Zeer zeldzame gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie in combinatie 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.

#### *Recent ischemisch cerebrovasculair accident*

Gezien het gebrek aan gegevens kan clopidogrel niet worden aanbevolen gedurende de eerste 7 dagen na acute ischemische cerebrovasculaire accidenten.

#### *Cytochroom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenetica: Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme vormt clopidogrel in de aanbevolen doseringen lagere hoeveelheden van de actieve metaboliet van clopidogrel en heeft het een kleiner effect op de plaatjesfunctie. Er bestaan tests om het CYP2C19-genotype van een patiënt te identificeren.

Aangezien 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 lagere concentraties van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is niet zeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van matig tot sterke 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 thiënoopyridine*

Patiënten moeten gecontroleerd worden op een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor thiënoopyridines (zoals clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) aangezien kruisreacties tussen thiënoopyridines werd gemeld (zie rubriek 4.8). Thiënoopyridines 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 thiënoopyridine hadden ontwikkeld, hebben nu mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van dezelfde of een andere reactie op een ander thiënoopyridine. Het is aanbevolen om patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor thiënoopyridines

te controleren op verschijnselen van overgevoeligheid.

#### *Nierinsufficiëntie*

Therapeutische ervaring met clopidogrel is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

De ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leveraandoening die mogelijk een bloedingsdiathese kunnen vertonen. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### *Hulpstoffen*

Clopidogrel Accord 75 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat gehydrogeneerde ricinusolie, die maagklachten 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 en orale anticoagulantia wordt 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 onafhankelijke effecten op de hemostase.

*Glycoproteïne IIb/IIIa-remmers:* Clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-remmers krijgen (zie rubriek 4.4)

*Acetylsalicylzuur (ASA):* ASA veranderde de door clopidogrel gemedieerde remming van de door ADP geïnduceerde plaatjesaggregatie niet, maar clopidogrel versterkte wel de werking van ASA op de door collageen geïnduceerde plaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASA tweemaal daags gedurende een dag verhoogde de verlenging van de bloedingstijd bij inname van clopidogrel niet significant. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur is mogelijk, waardoor het risico op bloeding toeneemt. Daarom dient gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASA werden echter samen toegediend gedurende maximaal één jaar (zie rubriek 5.1).

*Heparine:* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde personen, gaf clopidogrel geen noodzaak tot een aanpassing van de heparinedosis en veranderde clopidogrel het effect van heparine op de bloedstolling niet. Gelijktijdige toediening van heparine had geen effect op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en heparine is mogelijk, waardoor het risico op bloeding toeneemt. Daarom dient gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.4).

*Trombolytica:* de veiligheid van de gelijktijdige toediening van clopidogrel, fibrine en non-fibrine specifieke trombolytica en heparines werd onderzocht bij patiënten met een acuut myocardinfarct. De incidentie van klinisch significante bloeding was vergelijkbaar met de waargenomen incidentie bij gelijktijdig gebruik van trombolytica en heparine samen met ASA (zie rubriek 4.8).

*Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's):* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occulte gastro-intestinale bloedverlies. Het is evenwel op dit moment niet duidelijk of er bij alle NSAID's een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bestaat, omdat interactiestudies met andere NSAID's ontbreken.

Derhalve dient gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers en clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

*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:* Aangezien 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 lagere concentraties van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is niet zeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 matig tot sterk remmen, afgeraden te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die sterke of matige CYP2C19-remmers 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 wat betreft ernstige cardiovasculaire complicaties. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol of esomeprazol afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

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

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

Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H2-blokkers of antacida, de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van clopidogrel verstoren.

*Andere geneesmiddelen:* Er is een aantal klinische studies verricht met clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen teneinde eventuele farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en nifedipine samen. Voorts werd de farmacodynamische werking van clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital of oestrogenen.

De farmacokinetiek van digoxine en theofylline veranderde niet bij 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.

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 en sommige geneesmiddelen die veel gebruikt worden bij patiënten met atherotrombotische aandoeningen. De patiënten die aan klinische studies met clopidogrel deelnamen, kregen echter een uiteenlopende reeks van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met inbegrip van diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa-antagonisten zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante bijwerkingen.

Een significant lagere clopidogrelactieve metaboliet en verminderde bloedplaatjesremming zijn aangetoond bij hiv-geïnfecteerde patiënten behandeld met ritonavir- of cobicistat-versterkt anti-retrovirale therapieën (ART). Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onzeker is, zijn er spontane meldingen van hiv-geïnfecteerde patiënten die behandeld werden met versterkt ART, die re-occlusievoorvallen hebben ervaren na de-obstructie of die te lijden hebben gehad van trombotische voorvallen onder een behandelingsschema met een clopidogreldosis. Blootstelling van clopidogrel en gemiddelde bloedplaatjesremming kan worden verminderd bij gelijktijdig gebruik van ritonavir. Daarom moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel met versterkt ART worden ontmoedigd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Aangezien er geen klinische gegevens voorhanden zijn over gevallen van gebruik van clopidogrel tijdens de zwangerschap, is het als voorzorgsmaatregel beter om tijdens de zwangerschap geen clopidogrel te gebruiken.

Experimenteel onderzoek bij dieren geeft geen indicatie voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

##### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of clopidogrel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit dierstudies blijkt dat clopidogrel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Veiligheidshalve mag de borstvoeding tijdens de behandeling met Clopidogrel Accord 75 mg niet voortgezet worden.

##### *Vruchtbaarheid*

In dierstudies bleek clopidogrel de vruchtbaarheid niet te beïnvloeden.

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

Clopidogrel heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

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

Bloeding is de reactie die het vaakst werd gerapporteerd zowel tijdens klinische studies als in de post-marketing ervaring, meestal tijdens de eerste maand van de behandeling.

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

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

In CLARITY is er een algemene toename van bloedingen in de groep met clopidogrel + ASA versus de groep met placebo + ASA. De incidentie van ernstige bloedingen was vergelijkbaar 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 totale incidentie van ernstige bloedingen buiten de hersenen of hersenbloeding laag en vergelijkbaar in beide groepen.

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

#### *Tabel van bijwerkingen*

De bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden in de tabel hieronder weergegeven. De frequentie wordt als volgt omschreven: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeemorgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden, niet bekend*</b>
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, waaronder ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom (vasospastische allergische angina/ allergisch hartinfarct) in het kader van een overgevoeligheids-reactie te wijten aan clopidogrel*

Immuunsysteem-aandoeningen				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)*
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen. ageusie
Oogaandoeningen		Oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa of lymfocytair colitis), stomatitis
Lever- en gal-aandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd



				overgevoeligheidssyndroom, geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythemateuze of exfoliatieve rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op de plaats van injectie			Koorts
Onderzoeken		Verlengde bloedingstijd, gedaald aantal neutrofielen, gedaald aantal bloedplaatjes		

\* 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Overdosering na toediening van clopidogrel kan leiden tot een verlengde bloedingstijd en vervolgens bloedingscomplicaties. Een passende therapie dient overwogen te worden indien zich bloedingen voordoen.

Er is geen antidotum gevonden voor de farmacologische activiteit van clopidogrel. Indien snelle correctie van de verlengde bloedingstijd vereist is, kan een bloedplaatjestransfusie de effecten van clopidogrel opheffen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### *Werkingsmechanisme*

Farmacotherapeutische categorie: bloedplaatjesaggregatieremmers excl. heparine, ATC-code: B01AC-04. Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metabolieten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliet te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y<sub>12</sub>-receptor op de trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding irreversibel is, zijn

de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale werking van de trombocyten plaats met dezelfde snelheid als de vervanging van de trombocyten. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

Aangezien de actieve metabooliet gevormd wordt door CYP450 enzymen, waarvan sommige polymorf zijn of kunnen worden geremd door andere geneesmiddelen, zullen niet alle patiënten een adequate bloedplaatjesremming hebben.

#### *Psychodynamische effecten*

Herhaalde doses van 75 mg per dag veroorzaakten vanaf de eerste dag een aanzienlijke remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie; deze nam geleidelijk toe en bereikte een steady state tussen Dag 3 en Dag 7. In 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 vijf dagen na stopzetting van de behandeling.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

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

#### *Recent myocardinfarct (MI), recent CVA of aangetoonde perifere arteriële ziekte*

De CAPRIE-studie werd uitgevoerd bij 19.185 patiënten met atherotrombose in de vorm van een recent myocardinfarct (<35 dagen), een recent ischemisch CVA (tussen 7 dagen en 6 maanden) of van een vastgestelde perifere arteriële aandoening (PAD). De patiënten werden aselekt behandeld met clopidogrel 75 mg/dag of ASA 325mg/dag en werden gedurende 1 tot 3 jaar gevolgd. In de myocardinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardinfarct.

Het gebruik van clopidogrel leidde tot een significante daling van de incidentie van nieuwe ischemische complicaties (gecombineerd evaluatiecriterium van myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en vasculaire sterfte) in vergelijking met ASA. In de "intention to treat" analyse werden 939 complicaties waargenomen in de clopidogrel-groep en 1020 complicaties met ASA (een relatieve risicoreductie (RRR) van 8,7%, [95% BI: 0,2 tot 16,4];  $p = 0,045$ ), hetgeen wil zeggen dat, voor elke 1000 patiënten die 2 jaar behandeld worden, er tot 10 [BI: 0 tot 20] patiënten extra gespaard zullen blijven van een nieuwe ischemische aanval. De analyse van de totale mortaliteit als secundair evaluatiecriterium liet geen significant verschil zien tussen clopidogrel (5,8%) en ASA (6,0%).

In een subgroepanalyse per aandoening die een inclusiecriteria was (myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en PAD) bleek het voordeel het sterkst (statistische significantie werd bereikt bij  $p=0,003$ ) bij patiënten die PAD hadden (in het bijzonder diegenen die ook een voorgeschiedenis van een myocardinfarct hadden) (RRR = 23,7%; BI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASA) bij patiënten met een cerebrovasculair accident (RRR = 7,3%; BI: -5,7 tot 18,7 [ $p=0,258$ ]). Bij patiënten die alleen op basis van een recent myocardinfarct in de studie geïnccludeerd waren, was clopidogrel numeriek inferieur aan, maar niet statistisch significant verschillend van ASA (RRR = -4,0%; BI: -22,5 tot 11,7 [ $p=0,639$ ]). Bovendien gaf een subgroepanalyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten  $\leq 75$  jaar.

Omdat de CAPRIE studie niet opgezet was om de effectiviteit in de individuele subgroepen te analyseren, is het niet duidelijk of de verschillen in relatieve risicoreductie tussen de verschillende

aandoeningen die als inclusie criterium golden, reëel zijn of berusten op toeval.

### *Acuut coronair syndroom*

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

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

Het gebruik van clopidogrel in de CURE-studie ging gepaard met een geringere behoefte aan trombolytische behandeling (RRR = 43,3%; BI: 24,3%, 57,5%) en GPIIb/IIIa-remmers (RRR = 18,2%; BI: 6,5%, 28,3%).

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

De resultaten verkregen bij populaties met verschillende kenmerken (bijvoorbeeld instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf, lage tot hoge risicograad, diabetes, noodzaak van revascularisatie, leeftijd, geslacht enz.) stemmen overeen met de resultaten van de primaire analyse. Vooral in een posthoc analyse bij 2172 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, 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 gunstige effecten die met clopidogrel werden waargenomen, hingen niet af van andere acute en chronische cardiovasculaire behandelingen (zoals heparine/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonisten,

lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-remmers). De werkzaamheid van clopidogrel werd waargenomen onafhankelijk van de dosis van ASA (75-325 mg per dag).

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

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3491 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) of placebo (n=1739) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een composiet van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten bij wie 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  $\geq$  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 patiënten in de clopidogrelgroep en 21,7% van de patiënten in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt, wat een absolute vermindering van 6,7% en een onregelmatige vermindering van 36% weergeeft in het voordeel van clopidogrel (95% BI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), voornamelijk gerelateerd aan een vermindering in afgesloten infarctgerelateerde arteriën. Dit voordeel was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief leeftijd en geslacht, infarctplaats en het gebruikte type fibrinolytica of heparine.

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

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

#### 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 bloedingsrisico 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 bloedingsvoorvallen 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 P2Y<sub>12</sub>-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  $\geq 2$  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 bloedingsvoorvallen, zonder verschil gemeld in ischemische eindpunten ( $p = 0,36$ ), terwijl BARC  $\geq 2$  bloeding minder vaak voorkwam in de de-escalatie DAPT-groep (4,0%) versus 14,9% in de ongewijzigde DAPT-groep ( $p < 0,01$ ). Bloedingsvoorvallen 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 = 1309) of prasugrel 5 of 10 mg/dag (dag 0-7) te krijgen en vervolgens gede-escalerd naar clopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1309), 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  $\geq 46$  eenheden was, werden de patiënten terug ge-escalerd 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  $\geq 2$  op 12 maanden) werd behaald met non-inferioriteit: vijfennegentig 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  $\geq 2$  ([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 ( $p = 0,14$ ).

## *Atriumfibrilleren*

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

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

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

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

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

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

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

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

## *Pediatrische patiënten*

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

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen (CLARINET), werden 906 pediatrie patiënten (pasgeborenen en zuigelingen) met cyanotisch congenitaal hartlijden die behandeld werden met een palliatieve arterio-pulmonale shunt, gerandomiseerd naar clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) of placebo (n=439) in combinatie met de gelijktijdige standaardbehandeling tot het tijdstip van tweede fase chirurgie. De gemiddelde tijd tussen de shunt palliatie en de eerste toediening van het studiegeneesmiddel was 20 dagen. Ongeveer 88% van de patiënten kreeg gelijktijdig ASA (dosisinterval van 1 tot 23 mg/kg/dag). Er was geen significant verschil tussen de groepen in het primair samengestelde eindpunt van overlijden, shunt trombose of cardiaal gerelateerde interventie voor de leeftijd van 120 dagen na een voorval dat als trombotisch werd beschouwd (89 [19,1%] voor de clopidogrelgroep en 90 [20,5%] voor de placebogroep) (zie rubriek 4.2). Bloeding was de meest frequent gerapporteerde bijwerking in beide groepen; er was echter geen significant verschil in het bloedingspercentage tussen de groepen. In de langetermijn veiligheidsopvolging van deze studie kregen 26 patiënten waarbij de shunt nog aanwezig was op de leeftijd van 1 jaar, clopidogrel tot de leeftijd van 18 maanden. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen tijdens deze langetermijnsopvolging.

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaspiegels 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 clopidogrelmetabolieten 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 uitgebreid 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.  $C_{max}$  treedt op tussen ca. 30 tot 60 minuten na toediening.

### *Eliminatie*

Na een orale dosis van  $C^{14}$ -gemerkte clopidogrel bij de mens werd ongeveer 50 % uitgescheiden in de urine en ongeveer 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.

### *Farmacogenetische relatie(s)*

CYP2C19 is betrokken bij zowel de vorming van de actieve metaboliet als de intermediaire metaboliet 2-oxo-clopidogrel. De farmacokinetiek en de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van de actieve metaboliet van clopidogrel verschillen per CYP2C19-genotype, zoals is gebleken uit *ex vivo* onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie.

Het allel CYP2C19\*1 duidt op een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 niet-functioneel zijn. De allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 zijn verantwoordelijk voor 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 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 bestaan tests 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-metaboliseragroepen (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 remming van plaatsjesaggregatie (IPA) tussen de ultrasnelle, snelle en matige metaboliseragroepen. Bij de slechte metabolisiers daalde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 63-71% vergeleken met de snelle metabolisiers. Na de 300 mg/75 mg-dosering was de antiplaatjesrespons gedaald bij de slechte metabolisiers met gemiddelde IPA (5  $\mu$ M ADP) van 24% (24 uur) en 37% (Dag 5) vergeleken met IPA van 39% (24 uur) en 58% (Dag 5) bij de snelle metabolisiers en 37% (24 uur) en 60% (Dag 5) bij de matige metabolisiers. Toen slechte metabolisiers de 600 mg/150 mg-dosering kregen, was de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan met de 300 mg/75 mg-dosering. Bovendien was de IPA 32% (24 uur) en 61% (Dag 5), dit is groter dan bij de slechte metabolisiers die 300 mg/75 mg kregen, en op hetzelfde niveau als de andere CYP2C19-metaboliseragroepen die 300mg/75mg kregen. Klinische resultaattests hebben nog geen geschikte dosering voor deze patiëntenpopulatie opgeleverd.

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

De invloed van het CYP2C19-genotype op klinische resultaten bij met clopidogrel behandelde patiënten is niet geëvalueerd in prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Er zijn echter wel een aantal retrospectieve analyses uitgevoerd om dit effect te evalueren bij met clopidogrel behandelde patiënten van wie genotyperingsresultaten beschikbaar zijn: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), en ACTIVE-A (n=601), naast een aantal gepubliceerde cohortstudies.

In TRITON-TIMI 38 en drie van de cohortstudies (Collet, Sibbing, Giusti) had de gecombineerde groep patiënten met de status van matige of slechte metaboliser een hoger aantal cardiovasculaire voorvallen (sterfte, myocardinfarct en CVA) of stenttrombose vergeleken met de snelle metabolisiers. In CHARISMA en één cohortstudie (Simon) werd alleen bij de slechte metabolisiers een hoger aantal voorvallen opgetekend vergeleken met de snelle metabolisiers.

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 metabolisiers te ontdekken.



### Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetiek van de actieve metaboliet van clopidogrel is niet bekend in deze bijzondere populaties.

#### *Nierinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie lager (25%) dan die waargenomen bij gezonde proefpersonen, hoewel de verlenging van de bloedingstijd vergelijkbaar was met deze 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 de 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 en traag CYP2C19-metabolisme, varieert per ras/ethniciteit (zie Farmacogenetische relatie(s)). In de literatuur zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over Aziatische populaties om de klinische implicatie van genotypering van deze CYP op de klinische uitkomsten te kunnen beoordelen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Tijdens niet-klinische studies bij ratten en bavianen werden veranderingen in de lever het meest frequent waargenomen. Deze deden zich voor bij doses ter grootte van minstens 25 maal de blootstelling die werd 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 ratten of bij konijnen. Bij toediening aan zogende ratten bleek clopidogrel een geringe vertraging in de ontwikkeling van de nakomelingen te veroorzaken. Specifieke farmacokinetische studies met radioactief gemerkt clopidogrel hebben aangetoond dat de oorspronkelijke stof of de metabolieten ervan in de melk uitgescheiden worden. Derhalve kan een direct effect (geringe toxiciteit) of een indirect effect (minder aangename smaak) niet uitgesloten worden.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Kern:*

Lactose-anhydraat  
Hydroxypropylcellulose  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

*Filmcoating:*

Triacetine (E1518)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Lactosemonohydraat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Clopidogrel Accord 75 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/Aluminium blisterstrips, die in een doosje zijn verpakt.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

RVG 112752

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 April 2013

Datum van laatste verlenging: 30 juli 2014

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 15 januari 2020