

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clpidogrel CF 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 5,2 mg gehydrogeneerde ricinusolie en 2,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Clpidogrel CF 75 mg zijn roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met schuine randen en een diameter van 9 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties*

Clpidogrel is geïndiceerd voor gebruik bij:

- Volwassen patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen geleden), die een ischemisch cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden geleden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Volwassen patiënten die lijden aan een:
  - 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, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASZ).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASZ bij patiënten die percutane coronaire interventie ondergaan (inclusief patiënten die een stentplaatsing ondergaan) of medisch behandelde patiënten die in aanmerking komen voor trombolytische/fibrinolytische therapie.

*Bij patiënten met een transient ischaemic attack (TIA) met een matig tot hoog risico of een licht ischemisch cerebrovasculair accident (ischemisch CVA)*

Clpidogrel in combinatie met ASZ is geïndiceerd bij:

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

- Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA (ABCD2<sup>1</sup> score  $\geq 4$ ) of licht ischemisch CVA (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) binnen 24 uur na de TIA of het ischemische CVA-voorval.

#### *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, wordt clopidogrel in combinatie met ASZ aangewezen 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 dosering van 75 mg te worden gegeven.

Bij patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:

- Acuut 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 of 600 mg. Een oplaaddosis van 600 mg kan overwogen worden bij patiënten <75 jaar wanneer percutane coronaire interventie de intentie is (zie rubriek 4.4). Behandeling met clopidogrel moet voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur, ASZ, 75 mg tot 325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASZ geassocieerd worden met een hoger risico op bloedingen, wordt aanbevolen geen hogere dosis ASZ te nemen dan 100 mg. De optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen een gebruik tot 12 maanden; het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging:
  - Voor patiënten die medisch worden behandeld en in aanmerking komen voor trombolytische/fibrinolytische therapie, dient clopidogrel toegediend te worden als eenmaal daagse dosering van 75 mg, met een oplaaddosis van 300 mg, in combinatie met ASZ en met of zonder trombolytica. Voor medisch behandelde patiënten ouder dan 75 jaar dient de behandeling met clopidogrel te worden gestart zonder oplaaddosis. Een combinatietherapie dient zo vroeg mogelijk te worden gestart na waarneming van de symptomen en dient minimaal vier weken te worden voortgezet. Het voordeel van het gecombineerd gebruik, van clopidogrel met ASZ, voor een periode langer dan vier weken is in dit verband niet onderzocht (zie rubriek 5.1).
  - Wanneer een percutane coronaire interventie (PCI) moet worden uitgevoerd:
    - moet clopidogrel worden gestart met een oplaaddosis van 600 mg bij patiënten die een primaire PCI ondergaan en bij patiënten die een PCI ondergaan meer dan 24 uur na fibrinolytische therapie. Bij patiënten  $\geq 75$  jaar oud moet de 600 mg oplaaddosis met de nodige behoedzaamheid worden toegediend (zie rubriek 4.4).
    - dient de oplaaddosis van 300 mg clopidogrel te worden gegeven aan patiënten die een PCI ondergaan binnen 24 uur na fibrinolytische therapie.

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis (leeftijd, bloeddruk, klinische kenmerken, duur en diagnose van diabetes mellitus)

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

- De behandeling met clopidogrel moet worden voortgezet met 75 mg eenmaal daags met ASZ 75 mg – 100 mg per dag. De gecombineerde behandeling moet zo vroeg mogelijk na het begin van de symptomen worden gestart en tot 12 maanden worden voortgezet (zie rubriek 5.1).

Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA of een licht ischemisch CVA:  
 Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of een licht ischemisch CVA (NIHSS  $\leq 3$ ) moeten een oplaaddosis clopidogrel 300 mg krijgen, gevolgd door clopidogrel 75 mg eenmaal daags en ASZ (75 mg–100 mg eenmaal daags). De behandeling met clopidogrel en ASZ moet binnen 24 uur na het voorval worden gestart en moet gedurende 21 dagen worden voortgezet, gevolgd door een enkelvoudige behandeling met een bloedplaatjesaggregatieremmer.

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

Als een dosis vergeten wordt:

- Gedurende 12 uur of minder, 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.

#### Speciale populaties

- Ouderen

Acuut coronairsyndroom met non-ST-segmentelevatie (onstabiele angina of niet-Q-golf myocardinfarct):

- Een oplaaddosis van 600 mg kan worden overwogen bij patiënten < 75 jaar wanneer een percutane coronaire interventie moet worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

ST-segment stijging acuut myocardinfarct:

- Voor patiënten die medisch worden behandeld en in aanmerking komen voor trombolytische/fibrinolytische therapie: bij patiënten ouder dan 75 jaar moet met clopidogrel worden gestart zonder een oplaaddosis.

Voor patiënten die een primaire PCI ondergaan en bij patiënten die een PCI ondergaan meer dan 24 uur na fibrinolytische therapie:

- Bij patiënten  $\geq 75$  jaar oud moet de 600 mg oplaaddosis met de nodige behoedzaamheid worden toegediend (zie rubriek 4.4).

- Pediatrische patiënten

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

- Nierinsufficiëntie

De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een nierinsufficiëntie (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 met of zonder voedsel worden toegediend.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Bloedingen en hematologische aandoeningen*

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden, als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatiemmers, dient clopidogrel met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten die behandeld worden met ASZ, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief COX-2 remmers of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), of sterke CYP2C19-inductoren of andere geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen, zoals pentoxifylline (zie rubriek 4.5). Vanwege het verhoogde risico op bloedingen wordt drievoudige antiplaatjetherapie (clopidogrel + ASZ + dipyridamol) voor secundaire preventie van beroerten niet aanbevolen bij patiënten met een acute niet-cardio-embolische ischemische beroerte of TIA (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwkeurig bewaakt worden op symptomen van bloedingen waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Indien een patiënt een geplande chirurgische ingreep moet ondergaan waarbij een bloedplaatjesaggregatiemmerende werking tijdelijk niet wenselijk is, moet de behandeling met clopidogrel 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden beëindigd. Patiënten zullen artsen en tandartsen ervan op de hoogte moeten stellen dat zij clopidogrel gebruiken voordat een 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 het gebruik van clopidogrel (alleen of in combinatie met ASZ), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt en dat zij alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn/haar arts dienen te melden.

Het gebruik van een oplaaddosis van clopidogrel 600 mg wordt niet aangeraden voor patiënten met acuut coronair syndroom zonder ST-segment stijging en >75 jaar oud vanwege een verhoogd risico op bloeding in deze populatie.

Vanwege de beperkte klinische gegevens voor patiënten  $\geq$  75 jaar oud met STEMI PCI en een verhoogd risico van bloeding, mag het gebruik van de oplaaddosis clopidogrel 600 mg pas worden overwogen na een individuele beoordeling van het bloedingsrisico van de patiënt door de arts.

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

Zeer zelden zijn gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het geneesmiddel. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en micro-angiopathische hemolytische anemie, tezamen met neurologische afwijkingen, renale dysfunctie of koorts. TTP is mogelijk een fatale aandoening die een directe behandeling vereist, waaronder plasmafereze.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

#### *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; het gebruik van Clopidogrel dient te worden gestaakt.

#### *Recent ischemisch cerebrovasculaire accident*

- *Start van de behandeling*
  - Bij patiënten met een acuut licht ischemisch CVA of een matig- tot hoogrisico-TIA moet een duale plaatjesremmende behandeling (clopidogrel en ASZ) niet later dan 24 uur na aanvang van het voorval worden gestart.
  - Er zijn geen gegevens betreffende de risico-baten van kortdurende duale plaatjesremmende behandeling bij patiënten met een acuut licht ischemisch CVA of met een matig- tot hoogrisico-TIA met een voorgeschiedenis van (niet-traumatische) intracraniale bloeding.
  - Bij patiënten met een matig tot ernstig ischemisch CVA moet clopidogrel monotherapie pas worden gestart na de eerste 7 dagen van het voorval.
- *Patiënten met een matig tot ernstig ischemisch CVA (NIHSS > 4)*  
Gezien het gebrek aan gegevens wordt het gebruik van een duale plaatjesremmende behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.1).
- *Patiënten met een recent licht ischemisch CVA of een matig- tot hoogrisico-TIA voor wie een interventie geïndiceerd of gepland is*  
Er zijn geen gegevens die het gebruik van een duale plaatjesremmende behandeling ondersteunen bij patiënten bij wie behandeling met carotis-endarteriëctomie of intravasculaire trombectomie geïndiceerd is, of bij patiënten bij wie trombolysie of antistollingstherapie is gepland. Duale plaatjesremmende behandeling wordt in deze situaties niet aanbevolen.

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

Farmacogenetica: Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme vormen zich, bij gebruik van clopidogrel in de aanbevolen doseringen, lagere hoeveelheden van de actieve metaboliet van clopidogrel en heeft het geneesmiddel 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 zijn actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP2C19-remmers afgeraden te worden (zie rubriek 4.5 voor een lijst met CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

Het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van CYP2C19-induceren, zou naar verwachting leiden tot verhoogde plasmaspiegels van de actieve metaboliet van clopidogrel en zou het bloedingsrisico kunnen versterken. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke CYP2C19-inductoren afgeraden te worden (zie rubriek 4.5).

#### *CYP2C8-substraten*

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

#### *Kruisreacties tussen thiënoopyridinen*

Patiënten dienen geëvalueerd te worden op een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor thiënoopyridinen (zoals clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) aangezien kruisreacties tussen thiënoopyridinen werden gemeld (zie rubriek 4.8). Thiënoopyridinen kunnen matige tot ernstige allergische reacties veroorzaken, zoals (huid)uitslag, angio-oedeem of hematologische kruisreacties (zoals trombocytopenie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

en neutropenie). Patiënten die eerder een allergische reactie en/of hematologische reactie op het ene thiënoprydine hebben ontwikkeld, hebben mogelijk een verhoogd risico om dezelfde of een andere reactie op een ander thiënoprydine te ontwikkelen. Controleren op tekenen van overgevoeligheid bij patiënten met een bekende allergie voor een thiënoprydine wordt geadviseerd.

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Ervaring met milde leveraandoeningen bij patiënten die mogelijk hemorragische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat gehydrogeneerde ricinusolie wat 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 worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

*Orale anticoagulantia:* de gelijktijdige toediening van clopidogrel met orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel de 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 dient met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

*Acetylsalicylzuur (ASZ):* ASZ had geen invloed op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de door ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; daarentegen versterkte clopidogrel wel de werking van ASZ op de collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASZ tweemaal daags gedurende één dag zorgde echter niet voor significante toename van de verlenging van de bloedingstijd die veroorzaakt wordt door de inname van clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en ASZ, leidend tot een verhoogd risico op bloedingen, is mogelijk. Daarom dient het gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASZ werden echter samen toegediend gedurende een periode tot één jaar (zie rubriek 5.1).

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

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

*NSAID's*: in een klinische studie die werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Het is echter 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 met clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren.

*Andere gelijktijdige behandelingen*:

*CYP2C19-inductoren*:

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym induceren, naar verwachting leiden tot een verhoogde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel.

Rifampicine is een sterke CYP2C19-inductor en leidt tot zowel een verhoogde spiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel als een remming van de bloedplaatjesaggregatie, wat voornamelijk het bloedingsrisico zou kunnen versterken. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke CYP2C19-inductoren afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

*CYP2C19-remmers*:

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is niet duidelijk. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP2C19-remmers afgeraden te worden (zie rubrieken 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 werd toegediend, tegelijk met clopidogrel of met een tussentijd van 12 uur. De afname werd geassocieerd met een vermindering van 39% (oplaaddosis) en 21% (onderhoudsdosis) van de plaatjesaggregatieremming. Het is te verwachten dat esomeprazol een vergelijkbare interactie vertoont met clopidogrel.

In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie gerapporteerd in termen van majeure cardiovasculaire complicaties. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol of esomeprazol afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

Minder uitgesproken verminderingen in blootstelling aan de metaboliet werden waargenomen met pantoprazol of lansoprazol.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

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. Deze vermindering werd geassocieerd met een reductie van de gemiddelde plaatjesaggregatieremming 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 H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

*Gebooste antiretrovirale therapieën (ART):*

Hiv-patiënten behandeld met gebooste (versterkte)- antiretrovirale therapieën (ART) lopen een hoog risico op vasculaire voorvallen.

Een significant verminderde bloedplaatjesremming werd waargenomen in hiv-patiënten behandeld met ritonavir- of cobicistat-gebooste ART. Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onzeker is, zijn er spontane meldingen geweest van met hiv geïnficeerde patiënten behandeld met door ritonavir gebooste ART die opnieuw occlusievoorvallen hebben ervaren na desobstructie of die trombotische voorvallen hebben gehad bij een oplaadschema met clopidogrel. De gemiddelde bloedplaatjesremming kan verminderd zijn bij gelijktijdig gebruik van clopidogrel en ritonavir. Daarom moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel met gebooste ART worden afgeraden.

*Andere geneesmiddelen:*

Er zijn een aantal andere klinische studies verricht met clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen om de mogelijkheid tot farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en nifedipine tezamen. Verder werd de farmacodynamische activiteit van clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital of oestrogenen.

De farmacokinetiek van digoxine of van theofylline werd niet gewijzigd door de gelijktijdige toediening van clopidogrel. Antacida hadden geen invloed op de mate van absorptie van clopidogrel.

Gegevens uit de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide, die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, veilig en gelijktijdig met clopidogrel kunnen worden toegediend.

*Geneesmiddelen die dienen als substraat voor het CYP2C8-enzym:*

Het 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-inhibitoren, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa-antagonisten zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante nadelige interacties.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

Zoals bij andere orale P2Y<sub>12</sub>-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 plaatjesaggregatiemmers bij patiënten met acuut coronair syndroom die gelijktijdige toediening van morfine of andere opioïde agonisten nodig hebben.

Rosuvastatine: het is aangetoond dat clopidogrel de rosuvastatineblootstelling bij patiënten 2 maal (AUC) en 1,3 maal (C<sub>max</sub>) verhoogt na toediening van een dosis van 300 mg clopidogrel en 1,4 maal (AUC) zonder effect op de C<sub>max</sub> na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

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

Dieronderzoek wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten aan voor de zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of clopidogrel bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dierstudies hebben de excretie van clopidogrel in de moedermelk aangetoond. Als voorzorgsmaatregel mag, tijdens de behandeling met clopidogrel, de borstvoeding niet voortgezet worden.

##### Vruchtbaarheid

In dierstudies bleek clopidogrel de fertiliteit niet te beïnvloeden.

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

Clopidogrel heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 44.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, inclusief meer dan 12.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. Over het geheel genomen was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASZ325 mg/dag in CAPRIE-studies, ongeacht leeftijd, geslacht en ras. De klinisch significante bijwerkingen die zijn waargenomen binnen de CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT en ACTIVE-A studies zijn hieronder beschreven. In aanvulling op de bijwerkingen die zijn gemeld binnen de klinische studies, werden nevenwerkingen spontaan gerapporteerd.

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

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

In CURE-studies kwam geen buitensporige hoeveelheid aan ernstige bloedingen voor bij het gebruik van clopidogrel plus ASZ, binnen de 7 dagen na een coronaire bypass ingreep bij patiënten die de

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet. Bij patiënten die onder behandeling bleven binnen de 5 dagen na een bypass ingreep, was de incidentie 9,6% voor clopidogrel plus ASZ en 6,3% voor placebo plus ASZ.

In CLARITY-studies is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel plus ASZ versus de groep met placebo plus ASZ. 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-studies was de mate van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen.

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

In TARDIS hadden patiënten met een recente ischemische beroerte die intensieve antiplaatjesbehandeling kregen met drie geneesmiddelen (ASZ + clopidogrel + dipyridamol) meer bloedingen en ernstiger bloedingen in vergelijking met alleen clopidogrel of de combinatie van ASZ en dipyridamol (aangepaste gemeenschappelijke OR 2,54, 95% BI 2,05-3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### *Tabel van bijwerkingen*

De bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven. De frequentie wordt als volgt omschreven: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem-/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) ( zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-11

Systeem-/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom (vasospastische allergische angina/ allergisch hartinfarct) in het kader van een overgevoelighedsreactie te wijten aan clopidogrel*
Immuunsysteem-aandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties, kruisreactieve overgevoeligheid tussen producten met thiënopyridinen (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)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-12

Systeem-/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (waaronder colitis ulcerosa of lymfocyttaire colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acute leverfalen, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	huiduitslag, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerde eczematieuze pustula (AGEP), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheids syndroom, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythematieuze of exfoliatieve uitslag, urticaria, eczeem, lichen planus

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-13

Systeem-/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie	
skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemarthrosis), 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 waarvan de incidentie "niet bekend" is.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Een overdosering van het geneesmiddel clopidogrel kan tot verlengde bloedingstijden en vervolgens tot bloedingscomplicaties leiden. Een passende therapie dient overwogen te worden indien zich bloedingen voordoen.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedplaatjesaggregatieremmers excl. heparine, ATC-code: B01AC04.

#### Werkingsmechanisme

Clopidogrel is een pro-drug, een geneesmiddel waarbij 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-14

trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GP IIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding onomkeerbaar is, zijn de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7 tot 10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale bloedplaatjesfunctie plaats met een snelheid die gelijkwaardig is aan de snelheid waarin de bloedplaatjes worden vervangen. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

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

#### Farmacodynamische effecten

Herhaalde doses van 75 mg per dag veroorzaakten vanaf de eerste dag een krachtige remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie; deze nam geleidelijk toe en bereikte een steady state tussen 'dag 3' en 'dag 7'. Tijdens de steady state bedroeg de gemiddelde mate van remming 40% tot 60% bij een dosis van 75 mg per dag. De bloedplaatjesaggregatie en bloedingstijd keerden geleidelijk terug tot de uitgangswaarden, meestal binnen vijf dagen na het stopzetten van de behandeling.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel zijn geëvalueerd in 7 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 100.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij clopidogrel met ASZ werd vergeleken en de CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT en ACTIVE-A studies waarbij clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASZ en andere standaardbehandelingen.

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

De CAPRIE-studie omvatte 19.185 patiënten met atherotrombose die tot uiting kwam in de vorm van een recent myocardinfarct (< 35 dagen), een recent ischemisch cerebrovasculair accident (tussen 7 dagen en 6 maanden) of van een vastgestelde perifere arteriële aandoening (peripheral arterial disease, PAD). De patiënten werden aselekt behandeld met clopidogrel 75 mg/dag of ASZ 325 mg/dag en werden gedurende één tot drie jaar gevolgd. In de myocardinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASZ 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 ASZ. In de "intention to treat"-analyse werden 939 complicaties waargenomen in de clopidogrel-groep en 1.020 complicaties met ASZ (een relatieve risicoreductie (RRR) van 8,7%, [95% BI: 0,2-16,4%]; p = 0,045), hetgeen wil zeggen dat, voor elke 1.000 patiënten die twee jaar behandeld worden, er tot tien [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 ASZ (6,0%).

In een subgroep-analyse per aandoening (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 een voorgeschiedenis van een myocardinfarct hadden (RRR = 23,7%; BI: 8,9 tot 36,2). Het voordeel bleek zwakker (niet significant verschillend van ASZ) 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 ASZ (RRR = -4,0%; BI: -22,5 tot 11,7 (p=0,639)). Bovendien gaf een subgroep-analyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten ≤ 75 jaar.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-15

Omdat de CAPRIE-studie niet opgezet was om de effectiviteit van clopidogrel in de individuele subgroepen te analyseren, is het niet duidelijk of de verschillen in relatieve risicoreductie tussen de verschillende aandoeeningen die als inclusiecriteria golden, reëel zijn of berusten op toeval.

#### *Acuut coronair syndroom*

Bij een CURE-studie waren 12.562 patiënten betrokken met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf); deze patiënten vertoonden, binnen de 24 uur na aanvang van de meest recente episode, thoraxpijn of symptomen die wijzen op ischemie. Hiervoor moesten patiënten ofwel ECG-veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of een verhoogd aantal hartenzymen of verhoogde troponine I- of T-spiegels vertonen die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd voor het gebruik van clopidogrel (300 mg ladingsdosis, gevolgd door 75 mg/dag, n = 6.259) of placebo (n = 6.303), beide in combinatie met ASZ (75 mg tot 325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode van maximaal één jaar.

In de CURE-studie werden 823 (6,6%) patiënten gelijktijdig behandeld met een GP IIb/IIIa-receptorantagonist. Bij meer dan 90% van de patiënten werd heparine toegediend en werd de relatieve incidentie van bloedingen, bij gebruik van clopidogrel versus placebo, 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) werden 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 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 + ASZ-groep na meer dan 3 maanden behandeling niet verder toegenomen terwijl het risico op bloeding bleef bestaan (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van clopidogrel in de CURE-studie was geassocieerd met een daling van de noodzaak van een trombolytische behandeling (RRR = 43,3% ; BI: 24,3%, 57,5%) en van GP IIb/IIIa-antagonisten (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 1.035 (16,5%) in de groep behandeld met clopidogrel en 1.187 (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 wijten aan de statistisch significante vermindering van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de met clopidogrel behandelde groep en 363 (5,8%) in de met placebo behandelde groep].

Er was geen waarneembaar effect op het aantal rehospitalisaties voor instabiele angina.

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-16

ischemie). Daarbij toonde het veiligheidsprofiel van clopidogrel in deze subgroep van patiënten geen enkel bijzonder probleem. De resultaten van deze subgroep zijn dus in lijn met de algemene studieresultaten.

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

#### Myocardinfarct met ST-segmentstijging

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel bij patiënten met acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI) zijn geëvalueerd tijdens 2 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblind onderzoeken, CLARITY, een prospectieve subgroepanalyse van CLARITY (CLARITY PCI) 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) of placebo (n=1739) toegediend, beiden in combinatie met ASZ (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  $\geq$  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-inhibitoren en 63% statines.

Vijftien procent (15,0%) van de patiënten in de clopidogrelgroep en 21,7% van de patiënten in de placebo groep bereikten het primaire eindpunt, wat een absolute vermindering van 6,7% en een onregelmatige vermindering van 36% weergeeft in het voordeel van clopidogrel (95% BI: 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.

De subgroepanalyse van **CLARITY PCI** omvatte 1.863 STEMI-patiënten die een PCI ondergingen. Bij patiënten die 300 mg oplaaddosis (LD) clopidogrel kregen (n=933) was de incidentie van cardiovasculair overlijden, MI of een beroerte na PCI significant lager dan bij degenen die een placebo kregen (n=930) (3,6% met clopidogrel voorafgaand aan de behandeling versus 6,2% met placebo, OR: 0,54; 95%-BI: 0,35-0,85;  $p=0,008$ ). Bij patiënten die 300 mg LD clopidogrel kregen, was er een significante vermindering in incidentie van cardiovasculair overlijden, MI of een beroerte tot 30 dagen na PCI in vergelijking met degenen die een placebo kregen (7,5% met clopidogrel voorafgaand aan de behandeling versus 12,0% met placebo, OR: 0,59; 95%-BI: 0,43-0,81;  $p=0,001$ ).

Dit samengestelde eindpunt was, bij beoordeling in de totale populatie van het CLARITY-onderzoek, echter niet statistisch significant als secundair eindpunt. Tussen beide behandelingen werd geen significant verschil waargenomen in de percentages van ernstige of minder ernstige bloeding (2,0% met clopidogrel voorafgaand aan de behandeling versus 1,9% met placebo,  $p>0,99$ ). De bevindingen van deze analyse ondersteunen het vroege gebruik van de oplaaddosis clopidogrel bij STEMI en de strategie van routine-voorbehandeling met clopidogrel bij patiënten die een PCI ondergaan.

Het COMMIT-onderzoek met een 2x2 factorieel design omvatte 45.852 patiënten die zich aandienden binnen 24 uur met de waarschijnlijke symptomen van een myocardinfarct met ECG-afwijkingen (zoals

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-17

ST-stijging, ST-daling of linker bundeltakblok). De patiënten kregen clopidogrel (75 mg/dag, n=22,961) of placebo (n=22,891) toegediend in combinatie met ASZ (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.

#### Clopidogrel 600 mg oplaaddosis bij acuut coronairsyndroom bij patiënten die een PCI ondergaan

##### **CURRENT-OASIS-7** (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Dit gerandomiseerde factoriële onderzoek omvatte 25.086 personen met acuut coronairsyndroom (ACS) bij wie een vroege PCI moest worden uitgevoerd. De patiënten werden random geselecteerd voor ofwel een dubbele dosis (600 mg op dag 1, dan 150 mg op dag 2-7, dan 75 mg per dag) versus een standaard dosis (300 mg op dag 1, dan dagelijks 75 mg) clopidogrel, en een hoge dosis (300-325 mg per dag) versus een lage dosis (75-100 mg per dag) ASZ. De 24.835 deelnemende ACS patiënten ondergingen coronaire angiografie en 17.263 kregen een PCI. Onder de 17.263 patiënten die een PCI-behandeling kregen, verminderde een dubbele dosis clopidogrel, in vergelijking met de standaarddosis, het percentage van het primaire eindpunt (3,9% vs 4,5% aangepaste HR= 0,86, 95%-BI 0,74-0,99,  $p=0,039$ ) en verminderde trombose in stent aanzienlijk (1,6% vs 2,3%, HR: 0,68; 95%-BI: 0,55 0,85;  $p=0,001$ ). Ernstige bloeding kwam vaker voor bij een dubbele dosis dan bij een standaarddosis clopidogrel (1,6% vs 1,1%, HR=1,41, 95%-BI 1,09-1,83,  $p=0,009$ ). In dit onderzoek heeft de oplaaddosis clopidogrel 600mg een consistente werkzaamheid aangetoond bij patiënten  $\geq 75$  jaar en patiënten  $< 75$  jaar.

##### **ARMYDA-6 MI** (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

In dit gerandomiseerde, prospectieve, internationale, multicentrische onderzoek werd voorafgaande behandeling met 600 mg versus 300 mg clopidogrel LD geëvalueerd bij urgente PCI voor STEMI. Patiënten kregen clopidogrel 600 mg LD (n=103) of clopidogrel 300 mg LD (n=98) voorafgaand aan de PCI, daarna werd 75 mg/dag voorgeschreven vanaf de dag na de PCI tot 1 jaar daarna. Patiënten die 600 mg LD clopidogrel kregen, hadden een significant verminderde infarctomvang in vergelijking met patiënten die 300 mg LD kregen. Er trad minder vaak trombolysie op bij MI flow graad  $< 3$  na PCI bij 600mg LD (5,8% versus 16,3%,  $p=0,031$ ), de LVEF was beter bij ontslag ( $52,1 \pm 9,5\%$  versus  $48,8 \pm 11,3\%$ ,  $p=0,026$ ), en er waren na 30 dagen minder ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (5,8% versus 15%,  $p=0,049$ ). Er werd geen toename in bloedingen of complicaties op de plaats van de ingreep waargenomen (secundaire eindpunten op dag 30).

##### **HORIZONS-AMI** (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Dit post-hoc analyseonderzoek werd uitgevoerd om te beoordelen of 600 mg clopidogrel LD voor een snellere en grotere remming van de activering van bloedplaatjes zorgt. De analyse onderzocht de impact van 600 mg LD in vergelijking met 300 mg op klinische resultaten na 30 dagen bij 3311 patiënten uit het hoofdonderzoek (n=1153; 300 mg LD-groep; n=2158; 600 mg LD-groep) vóór hartkatheterisatie, gevolgd door een dosis van 75 mg/dag gedurende  $\geq 6$  maanden na ontslag uit het ziekenhuis. De resultaten toonden significant lagere niet-gecorrigeerde sterftecijfers na 30 dagen (1,9% versus 3,1%,  $p=0,03$ ), nieuwe infarcten (1,3% versus 2,3%,  $p=0,02$ ), en aantoonbare of waarschijnlijke trombose in stent (1,7% versus 2,8%,  $p=0,04$ ) met 600 mg LD zonder hogere bloedingspercentages. Bij multivariabele analyse

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-18

was een LD van 600 mg een onafhankelijke voorspeller van lagere percentages van ernstige cardiale voorvallen na 30 dagen (HR: 0,72 [95%-BI: 0,53-0,98], p=0,04). Het percentage ernstige bloedingen (niet gerelateerd aan CABG) was 6,1% in de 600 mg LD-groep en 9,4% in de 300 mg LD-groep (p=0,0005). Het percentage minder ernstige bloedingen was 11,3% in de 600 mg LD-groep en 13,8% in de 300 mg LD-groep (p=0,03).

#### Langetermijnbehandeling (12 maanden) met clopidogrel bij STEMI-patiënten na PCI

##### **CREDO** (*Clpidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada om te beoordelen in hoeverre langdurige (12 maanden) behandeling met clopidogrel na PCI voordeel oplevert. Er werden 2.116 patiënten random geselecteerd voor het ontvangen van ofwel 300 mg clopidogrel LD (n=1.053) of een placebo (n=1.063) 3 tot 24 uur voor de PCI. Alle patiënten kregen ook 325 mg aspirine. Daarna kregen alle patiënten clopidogrel 75 mg/dag tot en met dag 28 in beide groepen. Vanaf dag 29 t/m 12 maanden na de start van het onderzoek kregen patiënten in de clopidogrelgroep 75 mg/dag clopidogrel en de patiënten in de controlegroep kregen een placebo. Beide groepen kregen ASZ gedurende de gehele onderzoeksduur (81 tot 325 mg/dag). Na 1 jaar werd een significante vermindering in het gecombineerde risico op overlijden, MI of een beroerte waargenomen met clopidogrel (26,9% relatieve vermindering, 95%-BI: 3,9%-44,4%; p=0,02; absolute vermindering 3%) in vergelijking met het placebo. Er werd geen significante toename van het percentage ernstige bloedingen (8,8% met clopidogrel versus 6,7% met het placebo, p=0,07) of minder ernstige bloedingen (5,3% met clopidogrel versus 5,6% met placebo, p=0,84) na 1 jaar waargenomen. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek is dat voortzetting van clopidogrel en ASZ gedurende ten minste 1 jaar tot een statistisch en klinisch significante vermindering van ernstige trombotische voorvallen leidt.

##### **EXCELLENT** (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Dit prospectieve, open-label-, gerandomiseerde onderzoek werd uitgevoerd in Korea om te beoordelen of 6 maanden duale antibloedplaatjestherapie (DAPT) niet-inferieur zou zijn aan 12 maanden DAPT na implantatie van geneesmiddel-eluerende stents. Het onderzoek omvatte 1.443 patiënten die een implantatie ondergingen en gerandomiseerd geselecteerd werden voor het ontvangen van DAPT gedurende 6 maanden (ASZ 100-200 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag gedurende 6 maanden en daarna uitsluitend ASZ tot 12 maanden) of DAPT gedurende 12 maanden (ASZ 100-200 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag gedurende 12 maanden). Er werd geen significant verschil waargenomen in de incidentie van het falen van de behandelde bloedvaten (combinatie van hartdood, MI of revascularisatie van de behandelde bloedvaten) als primair eindpunt tussen de DAPT-groepen van 6 maanden en 12 maanden (HR: 1,14; 95%-BI: 0,70-1,86; p=0,60). Ook toonde het onderzoek geen significant verschil aan in het veiligheidseindpunt (combinatie van overlijden, MI, beroerte, trombose in stent of TIMI-ernstige bloeding) tussen de DAPT-groepen van 6 maanden en 12 maanden (HR: 1,15; 95%-BI: 0,64-2,06; p=0,64). De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat DAPT gedurende 6 maanden niet inferieur was aan DAPT gedurende 12 maanden wat betreft het risico op falen van het behandelde bloedvat.

#### De-escalatie van P2Y<sub>12</sub>-remmers bij Acut Coronair Syndroom

Het overschakelen van een krachtigere P2Y<sub>12</sub>-receptorremmer naar clopidogrel in combinatie met aspirine na een acute fase van Acut Coronair Syndroom (ACS) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, door onderzoekers gesponsorde onderzoeken (ISS) - TOPIC en TROPICAL-ACS - met klinische uitkomstgegevens.

Het klinische voordeel van de krachtigere P2Y<sub>12</sub>-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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-19

met krachtigere P2Y<sub>12</sub>-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 percutane coronaire interventie (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 ST-elevatie-MI (STEMI) of non-ST-elevatie-MI (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 2.610 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 ASZ (< 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-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  $\geq 2$  op 12 maanden) werd behaald met non-inferioriteit: vijftien 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 ( $p = 0,14$ ).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-20

Duale plaatjesremmende behandeling (dual antiplatelet therapy, DAPT) bij acuut licht ischemisch cerebrovasculair accident (ischemisch CVA) of een matig- tot hoogrisico-TIA.

DAPT met de combinatie clopidogrel en ASZ als behandeling ter preventie van een beroerte na een acuut licht ischemisch CVA of een matig- tot hoogrisico-TIA is beoordeeld in twee gerandomiseerde, door de onderzoeker gesponsorde onderzoeken (investigator-sponsored studies, ISS) – CHANCE en POINT – met klinische veiligheids- en werkzaamheidseindpunten.

**CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde klinische onderzoek includeerde 5.170 Chinese patiënten met een acute TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of acute lichte beroerte (NIHSS  $\leq 3$ ). Patiënten in beide groepen kregen open-label ASZ op dag 1 (in een dosis variërend van 75 tot 300 mg, naar het oordeel van de behandelende arts). Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de clopidogrel-ASZ-groep kregen een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door een dosis van 75 mg clopidogrel per dag op dag 2 tot en met 90, en ASZ in een dosis van 75 mg per dag op dag 2 tot en met 21. Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de ASZ-groep kregen een placeboversie van clopidogrel op dag 1 tot en met 90 en ASZ in een dosis van 75 mg per dag op dag 2 tot en met 90.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een nieuw voorval van beroerte (ischemisch en hemorragisch) in de eerste 90 dagen na het acute lichte ischemische CVA of het hoogrisico-TIA. Dit trad op bij 212 patiënten (8,2%) in de clopidogrel-ASZ-groep vergeleken met 303 patiënten (11,7%) in de ASZ-groep (hazard ratio [HR]: 0,68; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,57 tot 0,81;  $p < 0,001$ ). Een ischemisch CVA trad op bij 204 patiënten (7,9%) in de clopidogrel-ASZ-groep vergeleken met 295 (11,4%) in de ASZ-groep (HR: 0,67; 95%-BI: 0,56 tot 0,81;  $p < 0,001$ ). Hemorragische beroerte trad op bij 8 patiënten in elk van de twee onderzoeksgroepen (0,3% in elke groep). Matige of ernstige bloeding trad op bij 7 patiënten (0,3%) in de clopidogrel-ASZ-groep en bij 8 (0,3%) in de ASZ-groep ( $p = 0,73$ ). Het percentage van alle bloedingsvoorvallen was 2,3% in de clopidogrel-ASZ-groep vergeleken met 1,6% in de ASZ-groep (HR: 1,41; 95%-BI: 0,95 tot 2,10;  $p = 0,09$ ).

**POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde klinische onderzoek includeerde 4.881 internationale patiënten met een acute TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of lichte beroerte (NIHSS  $\leq 3$ ). Alle patiënten in beide groepen kregen open-label ASZ op dag 1 tot en met 90 (50-325 mg, naar het oordeel van de behandelende arts). Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de clopidogrel-groep kregen een oplaaddosis van 600 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door 75 mg clopidogrel per dag op dag 2 tot en met 90. Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de placebogroep kregen een clopidogrel-placebo op dag 1 tot en met 90.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van ernstige ischemische voorvallen (ischemisch CVA, MI of overlijden door een ischemisch vasculair voorval) op dag 90. Dit trad op bij 121 patiënten (5,0%) die clopidogrel plus ASZ kregen, vergeleken met 160 patiënten (6,5%) die alleen ASZ kregen (HR: 0,75; 95%-BI: 0,59 tot 0,95;  $p = 0,02$ ). Het secundaire eindpunt, ischemisch CVA, trad op bij 112 patiënten (4,6%) die clopidogrel plus ASZ kregen, vergeleken met 155 patiënten (6,3%) die alleen ASZ kregen (HR: 0,72; 95%-BI: 0,56 tot 0,92;  $p = 0,01$ ). Het primaire veiligheidseindpunt van ernstige bloeding trad op bij 23 van de 2.432 patiënten (0,9%) die clopidogrel plus ASZ kregen en bij 10 van de 2.449 patiënten (0,4%) die alleen ASZ kregen (HR: 2,32; 95%-BI: 1,10 tot 4,87;  $p = 0,02$ ). Een lichte bloeding trad op bij 40 patiënten (1,6%) die clopidogrel plus ASZ kregen en bij 13 patiënten (0,5%) die alleen ASZ kregen (HR: 3,12; 95%-BI: 1,67 tot 5,83;  $p = 0,001$ ).

Tijdsverlooptanalyse van CHANCE en POINT

Er was geen werkzaamheidsvoordeel van voortzetting van DAPT na 21 dagen. Een tijdsverloopverdeling van ernstige ischemische voorvallen en ernstige bloedingen per toegewezen behandeling werd uitgevoerd om de invloed van het kortetermijntijdverloop van DAPT te analyseren.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-21

**Tabel 1- Tijdsverloopverdeling van ernstige ischemische voorvallen en ernstige bloedingen per toegewezen behandeling in CHANCE en POINT**

		Aantal voorvallen			
Eindpunten in CHANCE en POINT	Toegewezen behandeling	Totaal	1 <sup>e</sup> week	2 <sup>e</sup> week	3 <sup>e</sup> week
Ernstige ischemische voorvallen	ASZ (n = 5.035)	458	330	36	21
	CLP + ASZ (n = 5.016)	328	217	30	14
	Vershil	130	113	6	7
Ernstige bloeding	ASZ (n = 5.035)	18	4	2	1
	CLP + ASZ (n = 5.016)	30	10	4	2
	Vershil	-12	-6	-2	-1

#### *Atriumfibrilleren*

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

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

De ACTIVE-A studie (n=7.554) was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin clopidogrel (75 mg /dag) + ASZ (N=3.772) met placebo + ASZ (n=3.782) werd vergeleken. De aanbevolen dosis ASZ 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 twee episoden van intermitterende AF tijdens de laatste zes maanden, en minstens één van de volgende risicofactoren: leeftijd  $\geq$  75 jaar of leeftijd 55 tot 74 jaar en diabetes mellitus die een medicamenteuze behandeling vereiste, of gedocumenteerd MI in de voorgeschiedenis, of gedocumenteerd coronair lijden; behandeld voor systemische hypertensie; CVA in de voorgeschiedenis, TIA (transient ischaemic attack), of niet-CZS systemische embolie; linkerventrikel disfunctie met linkerventrieklejectiefractie  $<$  45%; of gedocumenteerd perifere vaatlijden. De gemiddelde CHADS2 score was 2,0 (met een spreiding van 0-6).

De belangrijkste exclusiecriteria voor patiënten waren gedocumenteerd ulcus pepticum tijdens de voorbije zes 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 geïnccludeerd 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-22

specifiek risico op bloedingen. Bij 26% van de patiënten was het oordeel van de arts gebaseerd op de onwil van de patiënt om VKA te gebruiken.

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

Het aantal patiënten dat het primaire eindpunt (tijd tot het eerste optreden van een CVA, MI, niet-CZS systemische embolie of vasculair overlijden) bereikte, was 832 (22,1%) in de groep behandeld met clopidogrel + ASZ en 924 (24,4%) in de placebo + ASZ-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 + ASZ kregen en bij 408 (10,8%) patiënten die placebo + ASZ 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 enkel 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 clopidogrel per dag innamen.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen (CLARINET), werden 906 pediatrische patiënten (pasgeborenen en zuigelingen) met cyanotisch congenitaal hartlijden die behandeld werden met een palliatieve arterio-pulmonale shunt, gerandomiseerd naar clopidogrel 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) of placebo ( $n=439$ ) in combinatie met de gelijktijdige standaardbehandeling tot het tijdstip van tweede fase chirurgie. De gemiddelde tijd tussen de shunt palliatie en de eerste toediening van het studiegeneesmiddel was 20 dagen. Ongeveer 88% van de patiënten kreeg gelijktijdig acetylsalicylzuur (dosisinterval van 1 tot 23 mg/kg/dag). Er was geen significant verschil tussen de groepen in het primair samengestelde eindpunt van overlijden, shunt trombose of cardiaal gerelateerde interventie voor de leeftijd van 120 dagen na een voorval dat als trombotisch werd beschouwd (89 [19,1%] voor de 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 metabolieten van clopidogrel in de urine is de absorptie tenminste 50%.

### Distributie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-23

Clpidogrel 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

Clpidogrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Clpidogrel 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. Clpidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot 2-oxo-clpidogrel, een intermediaire metaboliet. Door de daaropvolgende metabolisatie van 2-oxo-clpidogrel wordt de actieve metaboliet gevormd, een thiolderivaat van clpidogrel. 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 clpidogrel dan na vier dagen behandeling met een onderhoudsdosis van 75 mg clpidogrel. De  $C_{max}$  treedt op tussen ca. 30 tot 60 minuten na toediening.

#### Eliminatie

Na een orale dosis van  $C^{14}$ -gemerkte clpidogrel 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 clpidogrel ongeveer zes uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg acht uur na eenmalige en herhaalde toediening.

#### Farmacogenetica

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

Het CYP2C19\*1-allel correspondeert met een volledig functioneel metabolisme, terwijl de CYP2C19\*2- en CYP2C19\*3-allelen niet-functioneel zijn. De CYP2C19\*2- en CYP2C19\*3-allelen zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de allelen met verminderde functie bij blanken (85%) en bij Aziaten (99%) met een verminderd metabolisme. Andere allelen die in verband worden gebracht met een afwezig of verminderd metabolisme komen minder vaak voor en omvatten CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, en \*8. Een patiënt met een verminderd metabolisme bezit twee allelen met functieverlies zoals hierboven gedefinieerd. Gepubliceerde frequenties voor de genotypes met een verminderd CYP2C19-metabolisme bedragen ongeveer 2% voor Kaukasiërs, 4% voor het negroïde ras en 14% voor Chinezen. Er zijn tests beschikbaar om het CYP2C19-genotype van een patiënt te bepalen.

Een cross-overstudie bij 40 gezonde personen, van wie telkens tien in ieder van de vier CYP2C19-metaboliseerders-groepen (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 plaatjesaggregatie (IPA) tussen de ultrasnelle, snelle en matige metaboliseerders-groepen. Bij de slechte metaboliseerders daalde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 63-71% vergeleken met de snelle metaboliseerders. Na de 300 mg/75 mg-dosering was de antiplaatjesrespons gedaald bij de slechte metaboliseerders 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 metaboliseerders en 37% (24 uur) en 60% (Dag 5) bij de matige metaboliseerders. Toen slechte metaboliseerders de 600 mg/150 mg-dosering kregen, was de

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-24

blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan met de 300 mg/75 mg-dosering. Bovendien was de IPA 32% (24 uur) en 61% (Dag 5), d.i. groter dan bij de slechte metaboliseerders die 300 mg/75 mg kregen, en op hetzelfde niveau als de andere CYP2C19-metaboliseerders-groepen die 300 mg/75 mg kregen. Klinische resultaattests hebben nog geen geschikte dosering voor deze patiëntenpopulatie opgeleverd.

Consistent met de bovenvermelde resultaten bleek, in een meta-analyse van 6 studies waarin 335 personen met clopidogrel in steady state werden behandeld, dat blootstelling aan de actieve metaboliet gedaald was met 28% bij mensen met een gemiddeld metabolisme en 72% bij mensen met een traag metabolisme, terwijl de bloedplaatjesaggregatieremming (5 µM 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 metaboliseerders een hoger aantal cardiovasculaire voorvallen (sterfte, myocardinfarct en CVA) of stenttrombose vergeleken met de snelle metaboliseerders.

In CHARISMA en één cohortstudie (Simon) werd alleen bij de slechte metaboliseerders een hoger aantal voorvallen opgetekend vergeleken met de snelle metaboliseerders.

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A en één van de cohortstudies (Trenk) werd geen hoger aantal voorvallen opgetekend op basis van de metaboliseerder-status.

Geen enkele van deze analyses was adequaat gekalibreerd om resultaatverschillen bij slechte metaboliseerders 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 nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie lager (25%) dan die waargenomen bij gezonde proefpersonen, alhoewel de verlenging van de bloedingstijd vergelijkbaar was met die waargenomen bij gezonde proefpersonen die 75 mg clopidogrel per dag kregen. Bovendien was de klinische verdraagbaarheid bij alle patiënten goed.

#### *Leverinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag gedurende 10 dagen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie was de remming van ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. De gemiddelde verlenging van de bloedingstijd was ook vergelijkbaar in beide groepen.

#### *Ras*

De prevalentie van CYP2C19-allelen die leiden tot een gemiddeld of traag CYP2C19-metabolisme, varieert per ras/ethniciteit (zie Farmacogenetica). In de literatuur zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over Aziatische populaties om de klinische implicatie van genotypering van deze CYP op de klinische uitkomsten te kunnen beoordelen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-25

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens niet-klinische studies in de rat en de baviaan werden veranderingen in de lever het meest frequent waargenomen. Deze deden zich voor bij doses ter grootte van minstens 25 maal de blootstelling die wordt gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen. Deze veranderingen in de lever waren het gevolg van een effect op de leverenzymen van de stofwisseling. Er werd geen effect op de leverenzymen van de stofwisseling waargenomen bij mensen die clopidogrel in de therapeutische dosis ontvingen.

Bij zeer hoge doses werd ook een slechte gastrische verdraagbaarheid van clopidogrel (gastritis, erosies van de maag en/of braken) bij de rat en de baviaan gemeld.

Er waren geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect wanneer clopidogrel gedurende 78 weken aan muizen en gedurende 104 weken aan ratten werd toegediend in doses gaande tot 77 mg/kg per dag (overeenkomend met minstens 25 maal de blootstelling gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen).

Clopidogrel is getest in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies, waarbij geen genotoxische activiteit werd vastgesteld.

Clopidogrel bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten en was niet teratogeen bij de rat of bij het konijn. Bij toediening aan zogende ratten, bleek clopidogrel een geringe vertraging in de ontwikkeling van de nakomelingen te veroorzaken. Specifieke farmacokinetische studies met radioactief gemerkt clopidogrel hebben aangetoond dat de oorspronkelijke stof of de metabolieten ervan in de melk uitgescheiden worden. Derhalve kan een direct effect (geringe toxiciteit) of een indirect effect (minder aangename smaak) niet uitgesloten worden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Mannitol (E421)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Macrogol 6000 (E1521)  
Crospovidon (E1202)  
Gehydrogeneerde ricinusolie

*Tabletomhulling:*

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

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clpidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clpidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-26

### 6.3 Houdbaarheid

36 maanden

in PVC/Aclar/PVC-AI blisterverpakking of oPA/AI/PVC-AI blisterverpakking of HDPE tablettencontainer afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen deksel voorzien van een droogmiddel.

24 maanden

in PVC/Aclar-AI blisterverpakkingen of HDPE tablettencontainer waarin silicagel zakjes zijn geplaatst en afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen deksel.

HDPE tablettencontainer: na eerste opening binnen 6 maanden gebruiken.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar-AI blisterverpakkingen  
of PVC/Aclar/PVC-AI blisterverpakking  
of oPA/AI/PVC-AI blisterverpakking  
of HDPE tablettencontainer afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen deksel voorzien van een droogmiddel  
of HDPE tablettencontainer waarin silicagel zakjes zijn geplaatst en afgesloten met een witte ondoorzichtige polypropyleen deksel.

Kartonnen doosjes met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten of 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1 (geperforeerde eenheidsblisterverpakking) filmomhulde tabletten in PVC/Aclar-AI of PVC/Aclar/PVC-AI of oPA/AI/PVC-AI blisterverpakking.  
HDPE tablettencontainer met 28, 30, 50, 90, 100, 300, 500 en 1000 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 117857 - Clopidogrel CF 75 mg, filmomhulde tabletten

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Clopidogrel CF 75 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 117857	
Clopidogrel hydrogen sulphate		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-27

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2016

Datum verlenging van de vergunning: 2 augustus 2021

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 25 oktober 2023

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 08-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW160288	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------