

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clopidogrel (HCl) Sandoz 75 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze gekleurde, filmomhulde, ronde tabletten, aan beide zijden vlak.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire preventie van atherotrombotische evenementen

Clopidogrel is geïndiceerd bij:

- volwassen patiënten met een myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), een ischemisch CVA (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of bewezen perifeer arterieel lijden.
- volwassen patiënten met een acuut coronair syndroom:
 - acuut coronair syndroom zonder stijging van het ST-segment (instabiele angina of myocardinfarctinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten bij wie een stent wordt geplaatst 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)

Clopidogrel in combinatie met ASZ is geïndiceerd bij:

- Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA (ABCD2¹ score ≥ 4) of licht ischemisch CVA (NIHSS² ≤ 3) binnen 24 uur na de TIA of het ischemische CVA-voorval.

Preventie van atherotrombotische en trombo-embolische accidenten bij atriumfibrillatie

Bij volwassen patiënten met atriumfibrillatie die minstens één risicofactor voor vasculaire accidenten vertonen, niet geschikt zijn voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) en die een laag bloedingsrisico lopen, is clopidogrel geïndiceerd in combinatie met ASZ voor de preventie van atherotrombotische en trombo-embolische accidenten waaronder CVA.

Voor meer informatie zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Volwassenen en ouderen

Clopidogrel moet worden gegeven als een enkele dosis van 75 mg per dag.

Bij patiënten met een acuut coronair syndroom:

- Acuut coronair syndroom zonder stijging van het ST-segment (instabiele angina of myocardinfarct infarct zonder Q-golf): de behandeling met clopidogrel moet worden gestart met een enkele 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 worden voortgezet met 75 mg eenmaal daags (met acetylsalicylzuur (ASZ) 75 mg - 325 mg per dag). Aangezien hogere doseringen van ASZ gepaard gaan met een hoger bloedingsrisico, wordt aanbevolen niet meer te geven dan 100 mg ASZ per dag. De optimale duur van de behandeling is nog niet formeel vastgelegd. Gegevens van klinische studies ondersteunen een gebruik tot 12 maanden en het maximale gunstige effect werd gezien na 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging:
Voor medisch behandelde patiënten die in aanmerking komen voor trombolytische/fibrinolytische therapie, moet clopidogrel worden gegeven als een enkele dosis van 75 mg per dag gestart met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASZ en met of zonder trombolytica. Bij medisch behandelde patiënten ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. De combinatietherapie moet zo snel mogelijk worden gestart na het begin van de symptomen en moet minstens vier weken worden voortgezet. De effecten van de combinatie van clopidogrel en ASZ na vier weken werden in dit kader 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

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

ondergaan meer dan 24 uur na fibrinolytische therapie. Bij patiënten ≥ 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.

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 ≥ 4) of een licht ischemisch CVA (NIHSS ≤ 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 een atriumfibrillatie moet clopidogrel worden gegeven als één enkele dosis van 75 mg per dag. ASZ (75-100 mg per dag) moet worden gestart en voortgezet in combinatie met clopidogrel (zie rubriek 5.1).

- Als een dosis wordt overgeslagen:
 - Binnen minder dan 12 uur na de voorziene inname: de patiënten moeten de dosis onmiddellijk innemen en daarna de volgende dosis op het normale voorziene uur innemen.
 - Gedurende meer dan 12 uur: de patiënten moeten de volgende dosis op het normale voorziene uur innemen en mogen geen dubbele dosis innemen.

Bijzondere 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 ≥ 75 jaar oud moet de 600 mg oplaaddosis met de nodige behoedzaamheid worden toegediend (zie rubriek 4.4).

- *Pediatrische populatie*

Gezien bezorgdheid over de werkzaamheid mag clopidogrel niet worden gebruikt bij kinderen (zie rubriek 5.1).

- Nierinsufficiëntie

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

- Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Kan worden gegeven met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 2 of rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Actieve pathologische bloeding zoals peptisch ulcus of intracraniale bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloeding en hematologische stoornissen

Gezien het risico op bloeding en hematologische bijwerkingen moeten meteen een telling van het aantal bloedcellen en/of andere geschikte tests worden overwogen als er tijdens het verloop van de behandeling klinische symptomen optreden die wijzen op een bloeding (zie rubriek 4.8). Net zoals met andere plaatjesaggregatieremmers is voorzichtigheid geboden bij gebruik van clopidogrel bij patiënten die een risico lopen op een sterkere bloeding bij een trauma, heekunde of andere pathologische omstandigheden, en bij patiënten die een behandeling krijgen met ASZ, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa-remmers of niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) met inbegrip van Cox-2-remmers, of selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), of sterke CYP2C19-inductoren of andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met risico op bloedingen zoals pentoxifylline (zie rubriek 4.5). Vanwege het verhoogde risico op bloedingen wordt drievoudige antiplaatjestherapie (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). De patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen van bloeding, met inbegrip van occult bloedverlies, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of heekunde. Concomitante toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen aangezien dat de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Als een patiënt electieve heerkunde moet ondergaan en een plaatjesremmend effect tijdelijk niet wenselijk is, moet clopidogrel 7 dagen voor de ingreep worden stopgezet. De patiënten moeten artsen en tandartsen inlichten dat ze clopidogrel innemen voordat een ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt ingenomen. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en voorzichtigheid is geboden bij gebruik van clopidogrel bij patiënten die letsels hebben met een neiging tot bloeding (vooral gastro-intestinaal en intraoculair).

De patiënten moeten weten dat ze langer kunnen bloeden dan normaal als ze clopidogrel (alleen of in combinatie met ASZ) innemen en dat ze een bloeding die ongewoon is (plaats of duur) aan hun arts moeten 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 ≥ 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)

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) werd zeer zelden gerapporteerd na gebruik van clopidogrel, soms na een korte blootstelling. TTP wordt gekenmerkt door trombopenie en microangiopathische hemolytische anemie met neurologische afwijkingen, nierdisfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening waarvoor meteen een behandeling moet worden ingesteld, met inbegrip van plasmaferese.

Verworven hemofilie

Verworven hemofilie is gerapporteerd na gebruik van clopidogrel. In geval van bewezen geïsoleerde verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) met of zonder bloeding moet worden gedacht aan de mogelijkheid van verworven hemofilie. Patiënten met een bewezen diagnose van verworven hemofilie moeten door specialisten worden gevolgd en behandeld en clopidogrel moet worden stopgezet.

Recent ischemisch cerebrovasculair 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 trombolysen of antistollingstherapie is gepland. Duale plaatjesremmende behandeling wordt in deze situaties niet aanbevolen.

Cytochroom P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenetica: bij patiënten die zwakke CYP2C19-metaboliseerders zijn, vormt clopidogrel in de aanbevolen dosering in mindere mate de actieve metaboliet van clopidogrel en heeft het een zwakker effect op de plaatjesfunctie. Er bestaan tests om het CYP2C19-genotype van de patiënt te bepalen.

Aangezien clopidogrel deels door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, zal het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dat enzym remmen, allicht resulteren in lagere concentraties van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van die interactie is niet zeker. Veiligheidshalve moet concomitant gebruik van sterke of matig sterke CYP2C19-remmers worden ontraden (zie rubriek 4.5 voor een lijst van CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

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

CYP2C8-substraten

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met clopidogrel en CYP2C8-substraten (zie rubriek 4.5).

Kruisreacties tussen thiënoopyridines

Patiënten moeten worden geëvalueerd op een geschiedenis van overgevoeligheid voor thiënoopyridines (zoals clopidogrel, ticlopidine en prasugrel) aangezien kruisreactiviteit tussen thiënoopyridines gerapporteerd is (zie rubriek 4.8). Thiënoopyridines kunnen lichte tot ernstige allergische reacties veroorzaken, zoals rash, angio-oedeem of hematologische kruisreacties, zoals trombocytopenie en neutropenie. Patiënten die vroeger een allergische reactie en/of hematologische reactie op een thiënoopyridine hebben ontwikkeld, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dezelfde of een andere reactie op een ander thiënoopyridine. Het wordt geadviseerd patiënten met een bekende allergie voor thiënoopyridines te controleren op tekenen van overgevoeligheid.

Nierinsufficiëntie

De therapeutische ervaring met clopidogrel bij patiënten met nierinsufficiëntie is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van clopidogrel bij die patiënten (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De ervaring is beperkt bij patiënten met een matig ernstige leverziekte die een bloedingsdiathese kunnen vertonen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van clopidogrel in die populatie (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat gehydrogeneerde ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die in verband worden gebracht met risico op bloedingen: er is een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van het mogelijke additieve effect. De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die in verband worden gebracht met een bloedingsrisico dient met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia: concomitante toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen aangezien dat de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel de toediening van clopidogrel 75 mg/dag de farmacokinetiek van S-warfarine of de International Normalised Ratio (INR) niet veranderde bij patiënten die een langetermijnbehandeling met warfarine kregen, verhoogt gelijktijdige toediening van clopidogrel en warfarine het bloedingsrisico gezien de onafhankelijke effecten op de hemostase.

Glycoproteïne IIb/IIIa-remmers: voorzichtigheid is geboden bij gebruik van clopidogrel bij patiënten die tevens glycoproteïne IIb/IIIa-remmers krijgen (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur (ASZ): ASZ veranderde de door clopidogrel gemedieerde remming van de door ADP geïnduceerde plaatjesaggregatie niet, maar clopidogrel potentiëerde het effect van ASZ op de door collageen geïnduceerde plaatjesaggregatie. Concomitante toediening van 500 mg ASZ tweemaal daags gedurende een dag verhoogde de verlenging van de bloedingstijd bij inname van clopidogrel niet significant. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur is mogelijk, waardoor het risico op bloeding toeneemt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij concomitant gebruik (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASZ werden echter samen toegediend gedurende een periode tot een jaar (zie rubriek 5.1).

Heparine: in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde proefpersonen noopte clopidogrel niet tot een wijziging van de dosering van heparine en veranderde clopidogrel het effect van heparine op de stolling niet. Gelijktijdige toediening van heparine had geen effect op de remming van de plaatjesaggregatie door clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en heparine is mogelijk, waardoor het risico op bloeding verhoogt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij concomitant gebruik (zie rubriek 4.4).

Trombolytica: de veiligheid van concomitante toediening van clopidogrel, fibrine- of niet-fibrinespecifieke trombolytica en heparines werd geëvalueerd bij patiënten met een acuut myocardinfarct. De incidentie van klinisch significante bloeding was vergelijkbaar met de waargenomen incidentie bij gelijktijdige toediening van trombolytica en heparine met ASZ (zie rubriek 4.8)

NSAID's: in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers verhoogde de concomitante toediening van clopidogrel en naproxen het occulte gastro-intestinale bloedverlies. Bij gebrek aan interactiestudies met andere NSAID's is het echter nog niet duidelijk of er een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding is met alle NSAID's. Daarom is voorzichtigheid geboden als clopidogrel samen wordt toegediend met NSAID's, met inbegrip van Cox-2-remmers (zie rubriek 4.4).

SSRI's: aangezien SSRI's de activering van de plaatjes beïnvloeden en het risico van bloeding verhogen, dient de gelijktijdige toediening van SSRI's en clopidogrel met voorzichtigheid te geschieden.

Andere concomitante therapie:

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 verhoogde geneesmiddelspiegels 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 gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C19-inductoren afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

CYP2C19-remmers

Aangezien clopidogrel deels door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, zal het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dat enzym remmen, allicht resulteren in lagere concentraties van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van die interactie is niet zeker. Veiligheidshalve moet concomitant gebruik van sterke of matig sterke CYP2C19-remmers worden ontraden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

Protonpompremmers (PPI)

Omeprazol 80 mg eenmaal per dag toegediend tegelijk met clopidogrel of met een interval van 12 uur tussen beide geneesmiddelen verlaagde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 45% (oplaaddosis) en 40% (onderhoudsdosis). De daling ging gepaard met een vermindering van de remming van de plaatjesaggregatie met 39% (oplaaddosis) en 21% (onderhoudsdosering). Esomeprazol zal allicht een soortgelijke interactie aangaan met clopidogrel.

In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens gemeld over de klinische implicaties van die farmacokinetische (FK)/farmacodynamische (FD) interactie qua

ernstige cardiovasculaire voorvallen. Veiligheidshalve moet concomitant gebruik van omeprazol of esomeprazol worden ontraden (zie rubriek 4.4).

Een minder sterke daling van de blootstelling aan de metaboliet werd waargenomen met pantoprazol of lansoprazol.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet daalden met 20% (oplaaddosis) en 14% (onderhoudsdosering) tijdens concomitante behandeling met pantoprazol 80 mg eenmaal per dag. Dat ging gepaard met een daling van de gemiddelde remming van de plaatjesaggregatie met respectievelijk 15% en 11%. Die resultaten wijzen erop dat clopidogrel samen met pantoprazol mag worden toegediend.

Er zijn geen aanwijzingen dat andere geneesmiddelen die het maagzuur verminderen, zoals H₂-blokkers of antacida interfereren met de antiplaatjesactiviteit van clopidogrel.

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 bij HIV-patiënten die werden behandeld met ritonavir- of cobicistat-versterkte antiretrovirale therapieën (ART). Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onzeker is, zijn er spontane meldingen geweest van met HIV geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met door ritonavir gebooste ART, die re-occlusieve voorvallen hebben ervaren na de-obstructie of hebben geleden aan trombotische voorvallen bij een clopidogrel laadbehandelingschema. De gemiddelde bloedplaatjesremming kan worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik van clopidogrel en ritonavir. Daarom moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel met gebooste ART worden afgeraden.

Andere geneesmiddelen:

Er werden nog andere klinische studies uitgevoerd met clopidogrel en andere concomitante geneesmiddelen om het potentieel van farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van clopidogrel en atenolol, nifedipine of atenolol plus nifedipine. Bovendien werd de farmacodynamische activiteit van clopidogrel niet significant beïnvloed bij gelijktijdige toediening van fenobarbital of oestrogenen.

De farmacokinetiek van digoxine en theofylline veranderde niet bij gelijktijdige toediening van clopidogrel. Antacida veranderden de mate van absorptie van clopidogrel niet.

Gegevens van de CAPRIE-studie wijzen erop dat fenytoïne en tolbutamine, die worden gemetaboliseerd door CYP2C9, veilig tegelijk met clopidogrel kunnen worden toegediend.

CYP2C8-substraten: van clopidogrel is aangetoond dat het de blootstelling aan repaglinide bij gezonde vrijwilligers verhoogt. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de verhoogde blootstelling aan repaglinide te wijten is aan de remming van CYP2C8 door de glucuronide-metaboliet van clopidogrel. Als gevolg van het risico op verhoogde plasmaconcentraties is voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening van clopidogrel en geneesmiddelen

die hoofdzakelijk via omzetting door CYP2C8 worden geklaard (bv. repaglinide, paclitaxel) (zie rubriek 4.4).

Buiten de specifieke bovenvermelde informatie over interactie met geneesmiddelen werden er geen interactiestudies uitgevoerd met clopidogrel en sommige geneesmiddelen die vaak worden toegediend aan patiënten met atherotrombotische ziekte. De patiënten die werden opgenomen in klinische studies met clopidogrel, kregen echter allerhande concomitante geneesmiddelen waaronder diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatoren, antidiabetica (met inbegrip van insuline), anti-epileptica en GPIIb/IIIa-antagonisten zonder aanwijzingen van klinisch significante nadelige interacties.

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

Rosuvastatine:

Het is aangetoond dat clopidogrel de rosuvastatineblootstelling bij patiënten 2 maal (AUC) en 1,3 maal (C_{max}) verhoogt na toediening van een dosis van 300 mg clopidogrel en 1,4 maal (AUC) zonder effect op de C_{max} na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Aangezien er geen klinische gegevens zijn over blootstelling aan clopidogrel tijdens de zwangerschap, is het veiligheidshalve beter clopidogrel niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of clopidogrel in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Uit experimenteel onderzoek bij dieren blijkt dat clopidogrel in moedermelk wordt uitgescheiden. Veiligheidshalve mag de borstvoeding niet worden voortgezet tijdens behandeling met clopidogrel.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten op de vruchtbaarheid.

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, onder wie meer dan 12.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer werden behandeld. Over het algemeen was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASZ 325 mg/dag in de CAPRIE-studie ongeacht de leeftijd, het geslacht of het ras. De klinisch relevante bijwerkingen die werden waargenomen in de studies CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT en ACTIVE-A, worden hieronder besproken. Naast de ervaring in de klinische studies werden bijwerkingen ook spontaan gerapporteerd.

Bloeding is de frequentste reactie die werd gerapporteerd in klinische studies en de postmarketingervaring, en werd het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste maand van de behandeling.

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

In de CURE-studie was er geen exces aan ernstige bloedingen met clopidogrel plus ASZ de eerste 7 dagen na coronaire overbruggingschirurgie bij patiënten die de behandeling hadden stopgezet meer dan vijf dagen voor de operatie. Bij patiënten die verder werden behandeld de laatste vijf dagen van de overbruggingschirurgie, was de incidentie 9,6% met clopidogrel plus ASZ en 6,3% met de placebo plus ASZ.

In de CLARITY-studie was er een toename van het totale aantal bloedingen in de groep die werd behandeld met clopidogrel plus ASZ, in vergelijking met de groep die werd behandeld met een placebo plus ASZ. De incidentie van ernstige bloedingen was vergelijkbaar in de twee groepen. Die resultaten waren consistent in alle subgroepen van patiënten gedefinieerd door de initiële kenmerken en het type fibrinolytische of heparinetherapie.

In de COMMIT-studie was de incidentie van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen.

In de ACTIVE-A-studie was de frequentie van ernstige bloedingen hoger in de groep die werd behandeld met clopidogrel + ASZ, dan in de groep die werd behandeld met de placebo + ASZ (6,7% versus 4,3%). In beide groepen ging het bij ernstige bloedingen meestal om extracraniale bloedingen (5,3% in de groep die werd behandeld met clopidogrel + ASZ, en 3,5% in de groep die werd behandeld met de placebo + ASZ), hoofdzakelijk maag-darmbloedingen (3,5% vs. 1,8%). De frequentie van intracraniale bloedingen was hoger in de groep die werd behandeld met clopidogrel + ASZ, dan in de groep die werd behandeld met de placebo + ASZ (respectievelijk 1,4% en 0,8%). Er was geen statistisch significant verschil in de frequentie van fatale bloedingen tussen de groepen (1,1% in de groep die werd behandeld met clopidogrel + ASZ, en 0,7% in de groep die werd behandeld met de placebo + ASZ) en hemorragisch CVA (respectievelijk 0,8% en 0,6%).

In TARDIS hadden patiënten met een recente ischemische beroerte die intensieve anti-plaatjesbehandeling 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, $p < 0,0001$).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die optraden tijdens de klinische studies of spontaan werden gerapporteerd, worden in de onderstaande tabel weergegeven. Hun frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventies: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem-orgaanklasse worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Systeemorgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, met inbegrip van ernstige neutropenie	Trombotische trombopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties, kruisovergevoeligheid tussen thiënoprydines (zoals ticlopidine en prasugrel) (zie rubriek 4.4)*, insuline auto-immuunsyndroom dat kan resulteren in ernstige hypoglykemie, in het bijzonder bij patiënten met HLA DRA4-subtype (frequenter bij de Japanse bevolking)*

Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen werden gerapporteerd met een fatale afloop), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen, ageusie
Oogaandoeningen		Oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom (vasospastische allergische angina pectoris/allergisch myocardinfarct) in de context van een overgevoelighedsreactie als gevolg van clopidogrel*
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewonde, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Luchtwegbloeding (hemoptysis, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonitis, eosinofiele pneumonie
Maag-darmstelselaandoeningen	Maag-darmbloeding, diarree, buikpijn,	Maagulus en duodenumulus,	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis,

	dyspepsie	gastritis, braken, nausea, constipatie, flatulentie		colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa en lymfocyttaire colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acuut leverfalen, hepatitis, abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Blauwe plekken	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP)), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd overgevoeligheidssyndroom, medicamenteuze huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythemateuze of exfoliatieve rash, urticaria, eczema, lichen planus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Musculoskeletale bloeding (haemarthros) artritis, gewrichtspijn, spierpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynecomastie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoogd bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op de prikplaats			Koorts

Onderzoeken		Verlengde bloedingstij d, daling van het aantal neutrofielen , daling van het aantal plaatjes		
-------------	--	---	--	--

* Informatie over clopidogrel met frequentie “niet bekend”.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Overdosering na toediening van clopidogrel kan leiden tot een verlengde bloedingstijd en daardoor bloedingscomplicaties. Een geschikte behandeling moet worden overwogen als er bloedingen worden vastgesteld.

Er werd geen antidotum van de farmacologische activiteit van clopidogrel gevonden. Als een snelle correctie van een verlengde bloedingstijd vereist is, kan een plaatjestransfusie de effecten van clopidogrel tegengaan.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: plaatjesaggregatieremmers met uitzondering van heparine, ATC-code: B01AC-04.

Werkingsmechanisme

Clopidogrel is een prodrug, één van zijn metabolieten is een remmer van de plaatjesaggregatie. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen worden gemetaboliseerd om de actieve metaboliet te vormen die de plaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y₁₂-receptor op de plaatjes en de daaruit voortvloeiende door ADP gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex en remt zo de plaatjesaggregatie. Gezien de irreversibele binding worden de blootgestelde plaatjes uitgeschakeld voor de rest van hun leven (ongeveer 7-10 dagen) en treedt herstel van een normale plaatjesfunctie op met een snelheid die

consistent is met de plaatjesturnover. Ook de plaatjesaggregatie die wordt opgewekt door andere agonisten dan ADP, wordt geremd door blokkering van de amplificatie van de activering van de plaatjes door afgegeven ADP.

Doordat de actieve metabooliet wordt gevormd door CYP450-enzymen waarvan er sommige polymorf zijn of door andere geneesmiddelen kunnen worden geremd, zullen niet alle patiënten een adequate plaatjesremming vertonen.

Farmacodynamische effecten

Herhaalde toediening van 75 mg per dag veroorzaakte een belangrijke remming van de door ADP geïnduceerde plaatjesaggregatie vanaf de eerste dag; de remming nam geleidelijk toe en bereikte een evenwichtstoestand tussen dag 3 en dag 7. In evenwichtstoestand bedroeg de gemiddelde remming die werd waargenomen met een dosering van 75 mg per dag, 40% tot 60%. De plaatjesaggregatie en de bloedingstijd keerden geleidelijk terug naar de beginwaarden, doorgaans binnen 5 dagen na stopzetting van de behandeling.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en de doeltreffendheid van clopidogrel werden onderzocht in 7 dubbelblinde studies bij meer dan 100.000 patiënten: de CAPRIE-studie, een vergelijking van clopidogrel en ASZ, en de studies CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT en ACTIVE-A studies die clopidogrel hebben vergeleken met een placebo, beide in combinatie met ASZ en andere standaardbehandeling.

Recent myocardinfarct (MI), recent CVA of bewezen perifeer arterieel lijden

De CAPRIE-studie werd uitgevoerd bij 19.185 patiënten met atherotrombose in de vorm van een recent myocardinfarct (< 35 dagen), een recent ischemisch CVA (van 7 dagen tot 6 maanden oud) of bewezen perifeer arterieel lijden (PAL). De patiënten werden gerandomiseerd naar clopidogrel 75 mg/dag of ASZ 325 mg/dag en werden 1 tot 3 jaar gevolgd. In de subgroep met een myocardinfarct kregen de meeste patiënten ASZ de eerste dagen na het acute myocardinfarct.

Clopidogrel verminderde significant de incidentie van nieuwe ischemische evenementen (gecombineerd eindpunt van myocardinfarct, ischemisch CVA en vasculaire mortaliteit) in vergelijking met ASZ. Bij analyse volgens het principe van intentie tot behandelen werden 939 evenementen waargenomen in de clopidogrelgroep en 1.020 met ASZ (daling van het relatieve risico (RRR) 8,7%, [95% BI: 0,2 tot 16,4]; $p = 0,045$), wat overeenstemt met preventie van een nieuw ischemisch evenement bij 10 [BI: 0 tot 20] patiënten per 1.000 patiënten die gedurende 2 jaar werden behandeld. Bij analyse van de totale mortaliteit als secundair eindpunt werd geen significant verschil waargenomen tussen clopidogrel (5,8%) en ASZ (6,0%).

Bij subgroepanalyse volgens de onderliggende aandoening (myocardinfarct, ischemisch CVA of PAL) waren de gunstige effecten het sterkst (en statistisch significant bij $p = 0,003$) bij de patiënten die in de studie waren opgenomen wegens PAL (vooral de patiënten die ook een voorgeschiedenis hadden van myocardinfarct) (RRR = 23,7%; BI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASZ) bij patiënten met een CVA (RRR = 7,3%; BI: -5,7 tot 18,7 [$p = 0,258$]). Bij patiënten die alleen in de studie werden opgenomen wegens een recent myocardinfarct, was clopidogrel numeriek minder goed, maar niet significant verschillend

van ASZ (RRR = -4,0%; BI: -22,5 tot 11,7 [p = 0,639]). Bij subgroupanalyse volgens de leeftijd werd vastgesteld dat de gunstige effecten van clopidogrel minder goed waren bij patiënten ouder dan 75 jaar dan bij patiënten \leq 75 jaar.

Aangezien de CAPRIE-studie niet voldoende krachtig was om de doeltreffendheid in individuele subgroepen te evalueren, is het niet duidelijk of de verschillen in daling van het relatieve risico naargelang van de onderliggende aandoening reëel zijn dan wel of ze te wijten zijn aan het toeval.

Acuut coronair syndroom

De CURE-studie werd uitgevoerd bij 12.562 patiënten met een acuut coronair syndroom zonder stijging van het ST-segment (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich aanmeldde binnen 24 uur na het begin van de laatste episode van pijn in de borstkas of symptomen die consistent waren met ischemie. De patiënten moesten ecg-veranderingen vertonen die compatibel waren met nieuwe ischemie, of een stijging van de hartenzymen of troponine I of T tot minstens tweemaal de bovenste limiet van het normale. De patiënten werden gerandomiseerd naar clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, N = 6.259) of een placebo (N = 6.303), beide in combinatie met ASZ (75-325 mg eenmaal daags) en andere standaardtherapieën. De patiënten werden gedurende hoogstens een jaar behandeld. In de CURE-studie kregen 823 (6,6%) patiënten tevens een behandeling met een GPIIb/IIIa-receptorantagonist. Heparines werden toegediend bij meer dan 90% van de patiënten en de relatieve frequentie van bloeding tussen clopidogrel en de placebo werd niet significant beïnvloed door de concomitante heparinetherapie.

Het aantal patiënten dat het primaire eindpunt [cardiovasculaire (CV) mortaliteit, myocardinfarct (MI) of CVA] bereikte, was 582 (9,3%) in de met clopidogrel behandelde groep en 719 (11,4%) in de placebogroep, een daling van het relatieve risico met 20% (95% BI van 10%-28%; p = 0,00009) in de met clopidogrel behandelde groep (daling van het relatieve risico met 17% als de patiënten conservatief werden behandeld, 29% als er een percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) werd uitgevoerd met of zonder stent, en 10% als ze coronaire-overbruggingschirurgie (CABG) ondergingen). Nieuwe cardiovasculaire evenementen (primaire eindpunt) werden voorkomen met een daling van het relatieve risico met respectievelijk 22% (BI: 8,6, 33,4), 32% (BI: 12,8, 46,4), 4% (BI: -26,9, 26,7), 6% (BI: -33,5, 34,3) en 14% (BI: -31,6, 44,2) tijdens de studie-intervallen van 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 en 9-12 maanden. Na 3 maanden behandeling namen de gunstige effecten die werden waargenomen in de groep clopidogrel + ASZ dus niet verder toe, terwijl het bloedingsrisico persisteerde (zie rubriek 4.4).

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

Het aantal patiënten dat het coprimaire eindpunt (CV mortaliteit, MI, CVA of refractaire ischemie) vertoonde, was 1.035 (16,5%) in de groep die met clopidogrel werd behandeld, en 1.187 (18,8%) in de placebogroep, een daling van het relatieve risico met 14% (95% BI van 6%-21%, p = 0,0005) in de met clopidogrel behandelde groep. Het gunstige effect was vooral te danken aan de statistisch significante daling van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de groep die met clopidogrel werd behandeld, en 363 (5,8%) in de placebogroep]. Er werd geen

effect waargenomen op de frequentie van nieuwe ziekenhuisopname wegens instabiele angina.

De resultaten die werden behaald in populaties met andere kenmerken (bv. instabiele angina of MI zonder Q-golf, laag tot hoog risiconiveau, diabetes, noodzaak tot revascularisatie, leeftijd, geslacht, enz.), waren consistent met de resultaten van de primaire analyse. Bij een post-hocanalyse van 2.172 patiënten (17% van de totale CURE-populatie) bij wie een stent werd geplaatst (Stent-CURE), bleek uit de gegevens dat clopidogrel resulteerde in een significante RRR met 26,2% van het eerste coprimaire eindpunt (CV mortaliteit, MI, CVA) in vergelijking met de placebo en ook in een significante RRR van 23,9% van het tweede coprimaire eindpunt (CV mortaliteit, MI, CVA en refractaire ischemie). Bovendien waren er geen speciale problemen wat het veiligheidsprofiel van clopidogrel in die subgroep van patiënten betreft. De resultaten van die subgroep liggen dus in de lijn van de algemene resultaten van de studie.

De gunstige effecten die met clopidogrel werden waargenomen, hingen niet af van andere acute en chronische cardiovasculaire behandelingen (zoals heparine/LMWH, GPIIb/IIIa-antagonisten, vetverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-remmers). De doeltreffendheid van clopidogrel werd waargenomen ongeacht de dosering van ASZ (75-325 mg eenmaal daags).

Myocardinfarct met ST-segmentstijging

Bij patiënten met een acuut MI met ST-segmentstijging (STEMI) werden de veiligheid en de doeltreffendheid van clopidogrel onderzocht in 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies, CLARITY, een prospectieve subgroepanalyse van CLARITY (CLARITY PCI) en COMMIT.

De **CLARITY**-studie werd uitgevoerd bij 3.491 patiënten die zich binnen 12 uur na het begin van een MI met ST-segmentstijging hadden aangemeld en bij wie een trombolytische behandeling werd gepland. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg/dag, n = 1.752) of een placebo (n = 1.739), beide in combinatie met ASZ (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien geschikt, heparine. De patiënten werden 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een samengesteld eindpunt van een verstopte aan het infarct gerelateerde arterie bij de coronariografie voor ontslag uit het ziekenhuis of overlijden of recidief-MI voor de coronariografie. Bij de patiënten bij wie geen coronariografie werd uitgevoerd, was het primaire eindpunt overlijden of een recidief myocardinfarct na 8 dagen of bij ontslag uit het ziekenhuis. De patiëntenpopulatie omvatte 19,7% vrouwen en 29,2% patiënten \geq 65 jaar. In het totaal kreeg 99,7% van de patiënten fibrinolytica (fibrinespecifieke: 68,7%, niet-fibrinespecifieke 31,1%), 89,5% kreeg heparine, 78,7% bètablokkers, 54,7% ACE-remmers en 63% statines.

Vijftien percent (15,0%) van de patiënten in de clopidogrelgroep en 21,7% van de patiënten in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt, dus een absolute daling met 6,7% en een daling van de odds met 36% in het voordeel van clopidogrel (95% BI: 24, 47%; p < 0,001), hoofdzakelijk dankzij een vermindering van verstopte aan het infarct gerelateerde slagaders. Dat gunstige effect was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen volgens de

leeftijd en het geslacht van de patiënt, de ligging van het infarct en het type fibrinolyticum of heparine dat werd gebruikt.

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.

De 2 x 2 factoriële **COMMIT**-studie werd uitgevoerd bij 45.852 patiënten die zich hadden aangemeld binnen 24 uur na het begin van symptomen van een vermoedelijk MI met ondersteunende ecg-afwijkingen (d.w.z. ST-stijging, ST-depressie of linkerbundeltakblok). De patiënten kregen clopidogrel (75 mg/dag, n = 22.961) of een placebo (n = 22.891) in combinatie met ASZ (162 mg/dag) gedurende 28 dagen of tot ontslag uit het ziekenhuis. De coprimaire eindpunten waren overlijden ongeacht de oorzaak en het eerste optreden van een recidiefinfarct, CVA of overlijden. De populatie telde 27,8% vrouwen, 58,4% patiënten \geq 60 jaar (26% \geq 70 jaar) en 54,5% van de patiënten kreeg fibrinolytica.

Clopidogrel verlaagde het relatieve risico op overlijden ongeacht de oorzaak significant met 7% (p = 0,029) en het relatieve risico op de combinatie van recidiefinfarct, CVA of overlijden met 9% (p = 0,002), een absolute daling met respectievelijk 0,5% en 0,9%. Het gunstige effect was consistent ongeacht de leeftijd, het geslacht en met of zonder fibrinolytica en werd al waargenomen na 24 uur.

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 ACSpatiënten 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 ≥ 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 trombolysen 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 ≥ 6 maanden na ontslag uit het ziekenhuis. De resultaten toonden significant lagere niet-gecorrigeerde sterftcijfers 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 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 (*Clopidogrel 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 antibloedplaatjetherapie (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 (ASA 100-200 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag gedurende 6 maanden en daarna uitsluitend ASA tot 12 maanden) of DAPT gedurende 12 maanden (ASA 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 P2Y₁₂-remmers bij Acut Coronair Syndroom

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

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Dit gerandomiseerde, open-labelonderzoek omvatte ACS-patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) nodig hadden. Patiënten die acetylsalicylzuur en een krachtigere P2Y₁₂-remmer kregen en zonder bijwerkingen na één maand, werden toegewezen om over te schakelen naar acetylsalicylzuur 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 ≥ 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 ≥ 2 bloeding minder vaak voorkwam in de de-escalatie DAPT-16 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-escalerd 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 ≥ 46 eenheden was, werden de patiënten terug ge-escalerd naar prasugrel 5 of 10 mg/d gedurende 11,5 maanden; als de HPR < 46 eenheden was, gingen de patiënten door met clopidogrel 75 mg/dag gedurende 11,5 maanden. Daarom had de geleide de-escalatiegroep patiënten die ofwel prasugrel (40%) ofwel clopidogrel (60%) kregen. Bij alle patiënten werd acetylsalicylzuur voortgezet en ze werden gedurende één jaar gevolgd.

Het primaire eindpunt (de gecombineerde incidentie van CV-sterfte, MI, beroerte en BARC-bloedinggraad ≥ 2 op 12 maanden) werd behaald met non-inferioriteit: vijfnegenentig patiënten (7%) in de geleide de-escalatiegroep en 118 patiënten (9%) in de controlegroep (p nietinferioriteit = 0,0004) hadden een voorval. De geleide de-escalatie resulteerde niet in een verhoogd gecombineerd risico op ischemische voorvallen (2,5% in de de-escalatiegroep

versus 3,2% in de controlegroep; p niet-inferioriteit = 0,0115), noch in het belangrijkste secundaire eindpunt van BARC-bloeding ≥ 2 ([5%] in de de-escalatiegroep versus 6% in de controlegroep [$p = 0,23$]). De cumulatieve incidentie van alle bloedingsvoorvallen (BARC-klasse 1 tot 5) was 9% (114 voorvallen) in de geleide de-escalatiegroep versus 11% (137 voorvallen) in de controlegroep ($p = 0,14$).

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 ≥ 4) of acute lichte beroerte (NIHSS ≤ 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 ≥ 4) of lichte beroerte (NIHSS ≤ 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.

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

Eindpunten in CHANCE en POINT	Toegewezen behandeling	Aantal voorvallen			
		Totaal	1e week	2e week	3e 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

Atriumfibrillatie

De studies ACTIVE-W en ACTIVE-A, aparte studies in het ACTIVE-programma, werden uitgevoerd bij patiënten met een atriumfibrillatie (AF) die minstens één risicofactor voor vasculaire complicaties vertoonden. In de ACTIVE-W-studie werden patiënten opgenomen die in aanmerking kwamen voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) zoals warfarine (één van de inclusiecriteria). De ACTIVE-A-studie werd uitgevoerd bij patiënten die geen behandeling met VKA mochten krijgen omdat ze niet in staat of niet bereid waren om de behandeling te krijgen.

De ACTIVE-W-studie heeft aangetoond dat een antistollingstherapie met vitamine K-antagonisten efficiënter was dan clopidogrel plus ASZ.

De ACTIVE-A-studie (n = 7.554) was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin clopidogrel 75 mg/dag + ASZ (n = 3.772) werd vergeleken met een placebo + ASZ (n = 3.782). De aanbevolen dosering van ASZ was 75 tot 100 mg/dag. De patiënten werden gedurende tot 5 jaar behandeld.

Patiënten die in het ACTIVE-programma werden gerandomiseerd, waren patiënten met een gedocumenteerde AF, d.w.z. hetzij een permanente AF hetzij minstens 2 episoden van intermitterende AF tijdens de laatste 6 maanden, én minstens één van de volgende risicofactoren: leeftijd \geq 75 jaar of een leeftijd van 55 tot 74 jaar plus diabetes mellitus waarvoor een medicamenteuze behandeling vereist was, of een bewezen voorgeschiedenis van MI of coronairlijden; behandeling voor systemische hypertensie; vroeger CVA, transient ischaemic attack (TIA) of een systemische embolie buiten het CZS; linkerventrikeldisfunctie met een linkerventrieklejectiefractie $<$ 45% of gedocumenteerd perifeer vaatlijden. De gemiddelde CHADS2-score was 2,0 (spreiding 0-6).

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

Drieënzeventig percent (73%) van de patiënten die in de ACTIVE-A-studie werden opgenomen, was niet in staat om een VKA in te nemen volgens de evaluatie door de arts, omdat ze niet in staat waren om de monitoring van de INR (international normalised ratio) na te leven, wegens een aanleg tot vallen of hoofdtrauma of wegens een specifiek bloedingsrisico; bij 26% van de patiënten was de beslissing van de arts gebaseerd op het feit dat de patiënt niet bereid was een VKA in te nemen.

De patiëntenpopulatie bestond voor 41,8% uit vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar. 41,6% van de patiënten was \geq 75 jaar oud. 23,0% van de patiënten kreeg antiaritmica, 52,1% bètablokkers, 54,6% ACE-remmers en 25,4% statines.

Het aantal patiënten dat het primaire eindpunt (tijd tot eerste optreden van CVA, MI, systemische embolie buiten het CZS of vasculaire sterfte) bereikte was 832 (22,1%) in de groep die werd behandeld met clopidogrel + ASZ, en 924 (24,4%) in de groep die werd behandeld met een placebo + ASZ (daling van het relatieve risico met 11,1%, 95% BI 2,4-19,1%; $p = 0,013$), hoofdzakelijk door een sterke daling van de incidentie van CVA. Een CVA trad op bij 296 (7,8%) van de patiënten die clopidogrel + ASZ kregen, en bij 408 (10,8%) van de patiënten die een placebo + ASZ kregen (daling van het relatieve risico met 28,4%, 95% BI 16,8-38,3%; $p = 0,00001$).

Pediatrische patiënten

In een dosisverhogingsstudie bij 86 pasgeborenen of zuigelingen tot de leeftijd van 24 maanden die een risico liepen op trombose (PICOLO), werd clopidogrel achtereenvolgens geëvalueerd in een dosering van 0,01, 0,1 en 0,2 mg/kg bij pasgeborenen en zuigelingen en 0,15 mg/kg alleen bij pasgeborenen. De dosering van 0,2 mg/kg resulteerde in een gemiddelde percentuele remming met 49,3% (door 5 μ M ADP geïnduceerde

plaatjesaggregatie), wat vergelijkbaar was met de remming bij volwassenen die clopidogrel 75 mg/dag innamen.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen (CLARINET) werden 906 pediatrische patiënten (pasgeborenen en zuigelingen) met een cyanotische aangeboren hartziekte bij wie een palliatieve shunt was aangelegd tussen de systemische en de longcirculatie, gerandomiseerd naar clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) of een placebo (n = 439) in combinatie met een concomiterende basisbehandeling tot aan de tweede chirurgie. Het interval tussen het aanleggen van de palliatieve shunt en de eerste toediening van de studiemedicatie bedroeg gemiddeld 20 dagen. Ongeveer 88% van de patiënten kreeg tevens ASZ (spreiding 1 tot 23 mg/kg/dag). Er was geen significant verschil tussen de groepen in het primaire samengestelde eindpunt van sterfte, trombose van de shunt of cardiale interventie voor de leeftijd van 120 dagen na een accident dat werd toegeschreven aan een trombose (89 [19,1%] in de clopidogrelgroep en 90 [20,5%] in de placebogroep) (zie rubriek 4.2). Bloeding was de frequentste bijwerking zowel in de clopidogrel- als in de placebogroep. Er was echter geen significant verschil in de frequentie van bloedingen tussen de groepen. Tijdens de langetermijnveiligheidsfollow-up van die studie kregen 26 patiënten die nog altijd een shunt hadden op de leeftijd van één jaar, clopidogrel tot de leeftijd van 18 maanden. Tijdens die langetermijnfollow-up werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen.

De studies CLARINET en PICOLO werden uitgevoerd met een geconstitueerde oplossing van clopidogrel. In een studie van de relatieve biologische beschikbaarheid bij volwassenen werd de belangrijkste circulerende (inactieve) metaboliet even goed, maar iets sneller geabsorbeerd met de geconstitueerde oplossing van clopidogrel dan met de geregistreerde tablet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaconcentraties van onveranderd clopidogrel (ongeveer 2,2-2,5 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 75 mg) werden bereikt ongeveer 45 minuten na toediening. De absorptie bedraagt minstens 50%, te oordelen naar de urinaire excretie van clopidogrelmetabolieten.

Distributie

Clopidogrel en de belangrijkste circulerende (inactieve) metaboliet binden zich *in vitro* op reversibele wijze aan humane plasmaproteïnen (respectievelijk 98% en 94%). De binding is *in vitro* onverzadigbaar binnen een brede waaier van concentraties.

Biotransformatie

Clopidogrel wordt sterk in de lever gemetaboliseerd. *In vitro* en *in vivo* wordt clopidogrel gemetaboliseerd via twee belangrijke metabole wegen: één die wordt gemedieerd door esterasen en die leidt tot hydrolyse tot een inactief carboxylzuurderivaat (85% van de circulerende metabolieten), en één die wordt gemedieerd door multipele cytochroom P450-enzymen. Clopidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot een intermediaire 2-oxoclopidogrelmetaboliet. Verder metabolisme van de intermediaire 2-oxoclopidogrelmetaboliet resulteert in de vorming van de actieve metaboliet, een thiolderivaat

van clopidogrel. De actieve metabooliet wordt hoofdzakelijk gevormd door CYP2C19 met bijdragen van diverse andere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4. De actieve thiolmetabooliet, die *in vitro* werd geïsoleerd, bindt zich snel en op irreversibele wijze aan plaatjesreceptoren, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd.

De C_{max} van de actieve metabooliet is tweemaal zo hoog na een eenmalige oplaaddosis van 300 mg clopidogrel dan na vier dagen met een onderhoudsdosering van 75 mg. De C_{max} treedt ongeveer 30 tot 60 minuten na toediening op.

Eliminatie

Na een orale dosis van met ^{14}C -gemerkt clopidogrel bij mannen werd ongeveer 50% in de urine geëxcreteerd en ongeveer 46% in de feces tijdens het interval van 120 uur na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg heeft clopidogrel een halfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de belangrijkste circulerende (inactieve) metabooliet was 8 uur na eenmalige en herhaalde toediening.

Farmacogenetica

CYP2C19 speelt een rol bij de vorming van de actieve metabooliet en de intermediaire 2-oxoclopidogrelmetabooliet. De farmacokinetiek en de antiplaatjeseffecten van de actieve metabooliet van clopidogrel gemeten met *ex-vivo*plaatjesaggregatietests verschillen naargelang van het CYP2C19-genotype.

Het CYP2C19*1-allel stemt overeen met een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19*2 en CYP2C19*3 niet-functioneel zijn. De allelen CYP2C19*2 en CYP2C19*3 zijn goed voor het grootste gedeelte van de zwakker werkende allelen bij blanke (85%) en Aziatische (99%) zwakke metaboliseerders. Andere allelen die gepaard gaan met geen of een verminderd metabolisme, zijn minder frequent en omvatten CYP2C19*4, *5, *6, *7 en *8. Een patiënt met een zwak metabolisme zal twee loss-of-functionallelen hebben zoals hierboven gedefinieerd. De gepubliceerde frequenties van de genotypes die resulteren in een zwak CYP2C19-metabolisme, zijn ongeveer 2% bij blanken, 4% bij zwarten en 14% bij Chinezen. Er bestaan tests om het CYP2C19-genotype van de patiënt te bepalen.

In een crossoverstudie bij 40 gezonde proefpersonen, 10 in elke van de vier groepen van CYP2C19-metabolisme (ultrasnel, sterk, intermediair en zwak), werden de farmacokinetische parameters en de antiplaatjesrespons geëvalueerd bij toediening van 300 mg gevolgd door 75 mg/dag en bij toediening van 600 mg gevolgd door 150 mg/dag, telkens gedurende in totaal 5 dagen (evenwichtstoestand). Er werden geen substantiële verschillen in blootstelling aan de actieve metabooliet en de gemiddelde remming van de plaatjesaggregatie (RPA) waargenomen tussen de ultrasnelle, sterke en intermediaire metaboliseerders. Bij de zwakke metaboliseerders daalde de blootstelling aan de actieve metabooliet met 63-71% in vergelijking met de sterke metaboliseerders. Na toediening van 300 mg/75 mg verminderde de antiplaatjesrespons bij de zwakke metaboliseerders met een gemiddelde RPA (5 μ M ADP) van 24% (24 uur) en 37% (dag 5) versus een RPA van 39% (24 uur) en 58% (dag 5) bij de sterke metaboliseerders en 37% (24 uur) en 60% (dag 5) bij de intermediaire metaboliseerders. Als zwakke metaboliseerders het 600 mg/150 mg-schema kregen, was de blootstelling aan de actieve metabooliet hoger dan met het 300 mg/75 mg-schema. Bovendien bedroeg de RPA 32% (24 uur) en 61% (dag 5), wat meer was dan bij de zwakke metaboliseerders die het 300 mg/75 mg-schema kregen, en wat vergelijkbaar was met de RPA bij andere groepen van CYP2C19-metabolisme die het 300 mg/75 mg-schema kregen. In

klinische studies werd geen geschikt toedieningsschema voor die patiëntenpopulatie aangetoond.

Consistent met de bovenvermelde resultaten werd in een meta-analyse van 6 studies met in het totaal 335 met clopidogrel behandelde patiënten in evenwichtstoestand aangetoond dat de blootstelling aan de actieve metaboliet 28% lager was bij de intermediaire metaboliseerders en 72% lager bij de zwakke metaboliseerders, terwijl de remming van de plaatjesaggregatie (5 μ M ADP) verminderde met verschillen in RPA van respectievelijk 5,9% en 21,4% in vergelijking met de sterke metaboliseerders.

De invloed van het CYP2C19-genotype op de klinische uitkomsten bij patiënten die werden behandeld met clopidogrel, werd niet geëvalueerd in prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Er werden wel enkele retrospectieve analyses van dat effect uitgevoerd bij patiënten die werden behandeld met clopidogrel en van wie het genotype bekend was: CURE (n = 2721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1477) en ACTIVE-A (n = 601) en dat werd ook onderzocht in een aantal gepubliceerde cohortestudies.

In TRITON-TIMI 38 en 3 van de cohortestudies (Collet, Sibbing, Giusti) was de incidentie van cardiovasculaire evenementen (overlijden, myocardinfarct en CVA) of van trombose van de stent hoger in de gecombineerde groep van intermediaire en zwakke metaboliseerders dan bij de sterke metaboliseerders.

In de CHARISMA-studie en één cohortestudie (Simon) werd alleen bij de zwakke metaboliseerders een hogere incidentie van voorvallen waargenomen dan bij de sterke metaboliseerders.

In de studies CURE, CLARITY, ACTIVE-A en één van de cohortestudies (Trenk) werd geen hogere incidentie van voorvallen waargenomen naargelang van het metabolisme.

Geen van die analyses was voldoende groot om verschillen in uitkomst bij zwakke metaboliseerders te detecteren.

Speciale populaties

De farmacokinetiek van de actieve metaboliet van clopidogrel is niet bekend in die speciale populaties.

Nierinsufficiëntie

Na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel per dag bij patiënten met een ernstige nierziekte (creatinineklaring 5 tot 15 ml/min) was de remming van door ADP verwekte plaatjesaggregatie zwakker (25%) dan bij gezonde proefpersonen, maar de bloedingstijd nam in dezelfde mate toe als bij gezonde proefpersonen die 75 mg clopidogrel per dag kregen. Bovendien was de klinische tolerantie goed bij alle patiënten.

Leverinsufficiëntie

Na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel per dag gedurende 10 dagen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie was de remming van de door ADP verwekte plaatjesaggregatie

vergelijkbaar met wat werd gezien bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde verlenging van de bloedingstijd was ook vergelijkbaar in de twee groepen.

Ras

De prevalentie van CYP2C19-allelen die resulteren in een intermediair en zwak CYP2C19-metabolisme, verschilt naargelang van het ras/de bevolkingsgroep (zie farmacogenetica). In de literatuur zijn er beperkte gegevens beschikbaar over Aziatische populaties om de klinische implicatie van genotypering van dat CYP te evalueren wat de klinische uitkomstmaten betreft.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinische studies bij ratten en bavianen waren veranderingen van de lever de frequentste effecten. Die traden op bij toediening van een dosering die overeenkwam met minstens 25-maal de blootstelling die wordt gezien bij mensen die de klinische dosering van 75 mg/dag krijgen, en waren een gevolg van een effect op de metaboliserende enzymen van de lever. Er werd geen effect op de metaboliserende enzymen van de lever waargenomen bij mensen die clopidogrel in de therapeutische dosering kregen.

Bij toediening van zeer hoge doseringen werd ook een slechte maagtolerantie (gastritis, maagerosies en/of braken) van clopidogrel gerapporteerd bij ratten en bavianen.

Er waren geen aanwijzingen van een carcinogeen effect als clopidogrel gedurende 78 weken werd toegediend aan muizen en gedurende 104 weken aan ratten in een dosering tot 77 mg/kg per dag (minstens 25-maal de blootstelling die wordt gezien bij mensen die de klinische dosering van 75 mg/dag krijgen).

Clopidogrel werd getest in allerhande *in-vitro*- en *in-vivo*genotoxiciteitsstudies en vertoonde geen genotoxische activiteit.

Clopidogrel had geen effect op de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten en was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Bij toediening aan zogende ratten veroorzaakte clopidogrel een lichte vertraging van de ontwikkeling van de jongen. In specifieke farmacokinetische studies uitgevoerd met radioactief gemerkt clopidogrel werd aangetoond dat de moederverbinding en haar metabolieten in de melk worden uitgescheiden. Daarom kan een direct effect (lichte toxiciteit) of een indirect effect (slechte smaak) niet worden uitgesloten.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

microkristallijne cellulose
laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
ricinusolie, gehydrogeneerd

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

21 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PVC//Alu blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE345152

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 07/2009

Datum van verlenging van de vergunning : 12/2015

10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

08/2023