

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Plavix 75 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Hulpstoffen: elke tablet bevat 3 mg lactose en 3,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Roze, rond, biconvex met de inscriptie “75” op één zijde en “1171” op de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

- Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

- Volwassenen en ouderen

Clopidogrel dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg te worden gegeven, met of zonder voedsel.

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 en daarna voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur (ASA) 75 mg-325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASA geassocieerd zijn met een hoger risico op bloedingen, is het aanbevolen geen hogere dosis ASA te nemen dan 100 mg. De optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen een gebruik tot 12 maanden, en het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).

- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging: clopidogrel dient toegediend te worden als eenmaal daagse dosis van 75 mg met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASA en met of zonder trombolytica. Voor patiënten ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. Combinatietherapie dient zo vroeg mogelijk te worden gestart na waarneming van de symptomen en minimaal vier weken te worden voortgezet. Het voordeel van de combinatie van clopidogrel met ASA voor een periode langer dan vier weken is in dit verband niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

- **Farmacogenetica**

Patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme zijn in verband gebracht met een verminderde respons op clopidogrel. Het optimale doseringsschema voor patiënten met een verminderd metabolisme dient nog vastgesteld te worden (zie rubriek 5.2).

- **Kinderen**

De veiligheid en de werkzaamheid van clopidogrel zijn nog niet bewezen bij kinderen en adolescenten.

- **Nierfunctiestoornis**

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

- **Leverfunctiestoornis**

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

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

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen, dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatieremmers, moet clopidogrel met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa inhibitoren of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief COX-2 remmers. De patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden op symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

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

De patiënt dient te worden geïnformeerd dat, bij gebruik van clopidogrel (alleen of in combinatie met ASA), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt, en dat hij/zij alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn/haar arts dient te melden.

Zeer zeldzame gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het geneesmiddel. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie tezamen met neurologische afwijkingen of renale dysfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening die een directe behandeling vereist, met inbegrip van plasmaferese.

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

Farmacogenetica: Uit literatuur is gebleken dat patiënten met een genetisch verminderde CYP2C19-functie een lagere systemische blootstelling hebben aan de actieve metaboliet van clopidogrel en een verminderde respons vertonen op bloedplaatjesaggregatieremmers. Daarnaast komen in deze patiëntengroep na een myocardinfarct meer cardiovasculaire gebeurtenissen voor dan bij patiënten met een normale CYP2C19-functie (zie rubriek 5.2).

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 en daarmee in een verminderde klinische werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen moet afgeraden worden (zie rubriek 4.5 voor een lijst met CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

Alhoewel remming van CYP2C19 binnen de klasse protonpomprenners (PPI's) varieert, suggereren de klinische studies een interactie tussen clopidogrel en mogelijk alle middelen uit deze klasse. Om deze reden moet gelijktijdig gebruik met PPI's vermeden worden tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

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

De ervaring bij patiënten met matig ernstige leveraandoeningen die mogelijk hemorrhagische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Plavix bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Orale anticoagulantia:* de gelijktijdige toediening van clopidogrel met orale anticoagulantia is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

*Glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren:* clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd bloedingsrisico kunnen hebben ten gevolge van een trauma, een operatie of andere pathologische aandoeningen waarbij gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren toegediend worden (zie rubriek 4.4).

*Acetylsalicylzuur (ASA):* ASA had geen invloed op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de door ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; daarentegen versterkte clopidogrel wel de werking van ASA op de collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASA tweemaal daags gedurende één dag veroorzaakte evenwel geen significante toename van de verlenging van de bloedingstijd die veroorzaakt wordt door de inname van clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en ASA, leidend tot een verhoogd risico op bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Clopidogrel en ASA 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 bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

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

*NSAID's:* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Het is evenwel op dit moment niet duidelijk of er bij alle NSAID's een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bestaat, omdat interactiestudies met andere NSAID's ontbreken. Derhalve dient gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers en clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

*Andere gelijktijdige behandelingen:*

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 en daarmee in een verminderde klinische werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen moet afgeraden worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen zijn onder andere omeprazol en esomeprazol, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, ciprofloxacine, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine en chlooramfenicol.

*Protonpompremmers:*

Alhoewel remming van CYP2C19 binnen de klasse protonpompremmers (PPI's) varieert, suggereren de klinische studies een interactie tussen clopidogrel en mogelijk alle geneesmiddelen uit deze klasse. Om deze reden moet gelijktijdig gebruik met PPI's vermeden worden tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

Er is een aantal andere klinische studies verricht met clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen teneinde eventuele farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en nifedipine tezamen. Voorts werd de farmacodynamische activiteit van clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital, cimetidine 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 studies met menselijke levermicrosomen lieten zien dat de carboxylzuurmetaboliet van clopidogrel de activiteit van Cytochroom P<sub>450</sub> iso-enzym 2C9 kan remmen. Dit zou eventueel kunnen leiden tot verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen zoals fenytoïne en tolbutamide en de NSAID's, die door Cytochroom P<sub>450</sub> iso-enzym 2C9 gemetaboliseerd worden. Gegevens uit de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide veilig gelijktijdig met clopidogrel kunnen worden toegediend.

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 vasodilatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa antagonisten zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante nadelige interacties.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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

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

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

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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**

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 42.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van meer dan 9000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE, CURE, CLARITY en COMMIT studies zijn hieronder beschreven. Globaal was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE, ongeacht leeftijd, geslacht en ras. Naast meldingen tijdens 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 bedroeg de totale frequentie van alle bloedingen 9,3 % bij patiënten die behandeld werden met clopidogrel of ASA. De frequentie van ernstige gevallen bedroeg 1,4 % voor clopidogrel en 1,6 % voor ASA.

In CURE was de incidentie van ernstige bloedingen voor clopidogrel + ASA dosisafhankelijk van ASA (<100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5% >200mg: 4,9%), net als de incidentie van ernstige bloedingen onder placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200mg: 4,0%).

Het risico op bloedingen (levensbedreigende, ernstige, minder ernstige en andere) verminderde tijdens de duur van de studie: 0-1 maand (clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 maanden (clopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 maanden (clopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 maanden (clopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 maanden (clopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %).

Er was geen exces aan ernstige bloedingen met clopidogrel + ASA binnen de 7 dagen na een coronaire bypasstransplantatie bij patiënten die de behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Bij patiënten die onder behandeling bleven binnen de 5 dagen van een bypass ingreep, was de incidentie 9,6% voor clopidogrel + ASA, en 6,3% voor placebo + ASA.

In CLARITY is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel + ASA (17,4%) versus de groep met placebo + ASA (12,9%). De incidentie van sterke bloedingen was soortgelijk in beide groepen (1,3% in de groep met clopidogrel + ASA versus 1,1% in de groep met placebo + ASA). Dit was consistent in de subgroepen van patiënten gedefinieerd naar basiskarakteristieken en type behandeling met fibrinolytica of heparine.

In COMMIT was de mate van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen (0,6% in de groep met clopidogrel + ASA versus 0,5% in de groep met placebo + ASA).

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, granulocytopenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		smaakstoornissen
Oogaandoeningen		oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding),

				bronchospasme, interstitiële pneumonie
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa of lymfocyttaire colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme), angio-oedeem, erythemateuze rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine,
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op plaats van injectie			Koorts
Onderzoeken		Verlengde bloedingstijd, gedaald aantal neutrofielen, gedaald aantal plaatjes		

#### 4.9 Overdosering

Overdosering na toediening van 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.

Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metabolieten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliet te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y<sub>12</sub>-receptor op de trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding irreversibel is, zijn de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale werking van de trombocyten plaats met dezelfde snelheid als de vervanging van de trombocyten. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

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.

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. Bloedplaatjesaggregatie en bloedingstijd keerden geleidelijk terug tot de uitgangswaarden, meestal binnen 5 dagen na stopzetting van de behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel zijn geëvalueerd in 4 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 80.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij clopidogrel met ASA werd vergeleken en de CURE, CLARITY en COMMIT studies waarbij clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASA en andere standaardbehandelingen.

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

De CAPRIE-studie omvatte 19185 patiënten met atherotrombose die tot uiting kwam in de vorm van een recent myocardiinfarct (< 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 ASA 325 mg/dag en werden gedurende 1 tot 3 jaar gevolgd. In de myocardiinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardiinfarct.

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

In een subgroepanalyse per aandoening die een inclusiecriteria was (myocardiinfarct, 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 %; CI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASA) bij patiënten met een cerebrovasculair accident (RRR= 7,3 %; CI: -5,7 tot 18,7 ( $p=0.258$ )). Bij patiënten die alleen op basis van een recent myocardinfarct in de studie geïnccludeerd waren, was clopidogrel numeriek inferieur aan, maar niet statistisch significant verschillend van, ASA (RRR= -4,0 %; CI: -22,5 tot 11,7 ( $p=0.639$ )). Bovendien gaf een subgroepanalyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten  $\leq 75$  jaar.

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

### *Acuut coronair syndroom*

De CURE-studie sloot 12562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag  $N = 6259$ ) of placebo ( $N = 6303$ ) te krijgen, beide in combinatie met ASA (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot één jaar.

In de CURE-studie werden 823 (6,6 %) patiënten gelijktijdig behandeld met een GPIIb/IIIa receptor antagonist. Bij meer dan 90 % van de patiënten werd heparine toegediend en de relatieve incidentie van bloedingen bij de groep behandeld met clopidogrel vs. die behandeld met placebo werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige heparinebehandeling.

Het aantal patiënten dat een primair eindpunt bereikte [cardiovasculair (CV) overlijden, myocardinfarct (MI), of CVA] was 582 (9,3%) in de groep behandeld met clopidogrel en 719 (11,4%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 20% (95% CI 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 % (CI: 8,6 tot 33,4), 32 % (CI: 12,8 tot 46,4), 4 % (CI: - 26,9 tot 26,7), 6 % (CI: - 33,5 tot 34,3) en 14 % (CI: - 31,6 tot 44,2) respectievelijk tijdens de studieintervallen van 0 tot 1, van 1 tot 3, van 3 tot 6, van 6 tot 9 en van 9 tot 12 maanden. Bijgevolg was het waargenomen voordeel in de clopidogrel + ASA groep na meer dan 3 maanden behandeling niet verder toegenomen terwijl het risico op bloeding bleef bestaan (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van clopidogrel in de CURE-studie was geassocieerd met een daling van de noodzaak van een trombolytische behandeling (RRR = 43,3 % ; CI: 24,3 %, 57,5 %) en van GPIIb/IIIa antagonisten (RRR = 18,2 % ; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Het aantal patiënten dat een co-primair eindpunt bereikte (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie), was 1035 (16,5%) in de groep behandeld met clopidogrel en 1187 (18,8%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI 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 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, GPIIb/IIIa antagonisten, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-inhibitoren). De werkzaamheid van clopidogrel werd waargenomen onafhankelijk van de dosis van ASA (75-325 mg eenmaal per dag).

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

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3.491 patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolytica gepland was. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, n=1752) of placebo (n=1739) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een composiet van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten 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% statinen.

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% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), voornamelijk gerelateerd aan verminderingen in afgesloten infarctgerelateerde arteriën. Dit voordeel was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief leeftijd en geslacht, infarctplaats en het gebruikte type fibrinolytica of heparine.

Het COMMIT-onderzoek met een 2x2 factoriële design omvatte 45.852 patiënten die zich aandienen binnen 24 uur met de waarschijnlijke symptomen van een myocardinfarct met ECG-afwijkingen (zoals ST-stijging, ST-daling of linker bundeltakblok). De patiënten kregen clopidogrel (75 mg/dag, n=22,961) of placebo (n=22,891) toegediend in combinatie met ASA (162 mg/dag) gedurende 28 dagen of tot het ontslag uit het ziekenhuis. De co-primaire eindpunten waren overlijden door welke oorzaak dan ook en het eerste voorkomen van een nieuw infarct, CVA of overlijden. De patiëntenpopulatie omvatte 27,8% vrouwen, 58,4% patiënten  $\geq$  60 jaar (26%  $\geq$  70 jaar) en 54,5% patiënten die werden behandeld met fibrinolytica.

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

## **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

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

#### Metabolisme

Clopidogrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Clopidogrel wordt *in vitro* en *in vivo* gemetaboliseerd langs twee belangrijke metabolische routes: één route die gemedieerd wordt door esterasen en door hydrolyse leidt tot het inactieve carboxylzuurderivaat (85% van de circulerende metabolieten), en één route die gemedieerd wordt door meerdere P450-cytochromen. Clopidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot 2-oxo-clopidogrel, een intermediaire metaboliet. Door de daaropvolgende metabolisatie van 2-oxo-clopidogrel wordt de actieve metaboliet gevormd, een thiolderivaat van clopidogrel. *In vitro* verloopt deze metabolische route via CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2B6. De actieve thiolmetaboliet die *in vitro* is geïsoleerd, bindt zich snel en irreversibel aan de bloedplaatjesreceptoren, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd.

#### Eliminatie

Na een orale dosis van C<sup>14</sup>-gemerkte clopidogrel bij de mens werd ongeveer 50 % uitgescheiden in de urine en 46 % in de faeces in een interval van 120 uur na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg is de halfwaardetijd van clopidogrel ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg 8 uur na eenmalige en herhaalde toediening.

#### Farmacogenetica

Clopidogrel wordt geactiveerd door verschillende polymorfe CYP450-enzymen. CYP2C19 is betrokken bij zowel de vorming van de actieve metaboliet als de intermediaire metaboliet 2-oxo-clopidogrel. De farmacokinetiek en de remming van de bloedplaatjesaggregatie van de actieve metaboliet van clopidogrel verschillen per CYP2C19-genotype, zoals is gebleken uit *ex vivo* onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie. Het allel CYP2C19\*1 duidt op een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 op een verminderd metabolisme duiden. De allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 vormen 85% van de allelen met verminderde functie bij Kaukasiërs en 99% bij Aziaten. Andere allelen die in verband worden gebracht met een verminderd metabolisme zijn CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 en \*8, maar deze komen in de totale populatie minder vaak voor. In de onderstaande tabel worden de gepubliceerde frequenties van de veelvoorkomende fenotypen en genotypen van CYP2C19 weergegeven.

#### Frequentie van het CYP2C19 fenotype en genotype

	Frequentie (%)		
	Kaukasisch (n=1356)	Afrikaans (n=966)	Aziatisch (n=573)
Hoog metabolisme: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Gemiddeld metabolisme: CYP2C19*1/*2 of *1/*3	26	29	50
Traag metabolisme: CYP2C19*2/*2, *2/*3 of *3/*3	2	4	14

Vooralsnog is de invloed van het genotype CYP2C19 op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet van clopidogrel bestudeerd bij 227 patiënten in 7 onderzoeken. Na een oplaaddosis van 300 of 600 mg en onderhoudsdoses van 75 mg namen de C<sub>max</sub> en AUC van de actieve metaboliet af met 30-50% door een verminderd CYP2C19-metabolisme bij patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Een

lagere blootstelling aan de actieve metaboliet leidt tot een verminderde remming van de bloedplaatjesaggregatie of een hogere reactiviteit van de resterende bloedplaatjes. Tot nu toe is in 21 onderzoeken met 4.520 patiënten een verminderde respons op de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van clopidogrel beschreven voor patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Het relatieve verschil in de bloedplaatjesaggregatieremmende respons tussen de genotypen verschilt per onderzoek en is afhankelijk van de gebruikte methode om de respons te beoordelen. Gewoonlijk is dit verschil groter dan 30%.

Het verband tussen het CYP2C19-genotype en het resultaat van de behandeling met clopidogrel werd geëvalueerd in 2 post-hoc analyses van klinische studies (subonderzoeken van CLARITY [n=465] en TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) en 5 cohort studies (totaal n=6.489). In CLARITY en één van de cohort studies (n=765; Trenk) verschilden de aantallen cardiovasculaire gebeurtenissen niet significant per genotype. In TRITON-TIMI 38 en 3 van de cohort studies (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti) hadden patiënten met een verminderd metabolisme (gemiddeld en traag) vaker cardiovasculaire gebeurtenissen (overlijden, myocardinfarct en beroerte) of stent trombose dan patiënten met een hoog metabolisme. In de vijfde cohort studie (n=2.208; Simon) werd het verhoogde aantal gebeurtenissen alleen waargenomen bij patiënten met een verminderd metabolisme.

Farmacogenetisch onderzoek kan de genotypen die geassocieerd zijn met variabiliteit in CYP2C19-activiteit identificeren.

Mogelijk bestaan varianten van andere CYP450-enzymen die de vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel kunnen beïnvloeden.

#### Bijzondere populaties

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-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.

### **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)  
Macrogol 6000  
Microkristallijne cellulose  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

*Omhulling:*

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

*Glansmiddel:*

Carnauba-was

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

De PVC/PVDC/Aluminium blisters: Bewaren beneden 30°C.

Volledig aluminium blisters: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/Aluminium of volledig aluminium blisters in kartonnen doosjes die 7,14, 28, 30, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten bevatten.

PVC/PVDC/Aluminium of volledig aluminium geperforeerde unit-dose blisters in kartonnen doosjes die 50 x 1 filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC  
174 Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

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

EU/1/98/069/001a - Doos met 28 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/001b - Doos met 28 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/002a - Doos met 50 x 1 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/002b - Doos met 50 x 1 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/003a - Doos met 84 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/003b - Doos met 84 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/004a - Doos met 100 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/004b - Doos met 100 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/005a - Doos met 30 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/005b - Doos met 30 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/006a - Doos met 90 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/006b - Doos met 90 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/007a - Doos met 14 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/007b - Doos met 14 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/011a - Doos met 7 filmomhulde tabletten in PVC/PVDC/Aluminium blisters  
EU/1/98/069/011b - Doos met 7 filmomhulde tabletten in Aluminium/Aluminium blisters

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 15 juli 1998  
Datum van laatste hernieuwing: 15 juli 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Plavix 300 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat).

Hulpstoffen: elke tablet bevat 12 mg lactose en 13,2 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Roze, langwerpige met de inscriptie “300” op één zijde en “1332” op de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

- Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

- Volwassenen en ouderen

Deze tablet van 300 mg clopidogrel is aangewezen voor gebruik als oplaaddosis 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 en daarna voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur (ASA) 75 mg-325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASA geassocieerd zijn met een hoger risico op bloedingen, is het aanbevolen geen hogere dosis ASA te nemen dan 100 mg. De optimale behandelduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen gebruik tot 12 maanden; het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).
- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging: clopidogrel dient toegediend te worden als eenmaal daagse dosis van 75 mg met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASA en

met of zonder trombolytica. Voor patiënten ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. Combinatietherapie dient zo vroeg mogelijk te worden gestart na waarneming van de symptomen en minimaal vier weken te worden voortgezet. Het voordeel van de combinatie van clopidogrel met ASA voor een periode langer dan vier weken is in dit verband niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Voor de onderhoudsdosis moet clopidogrel toegediend worden als eenmalige dosis van 75 mg per dag met of zonder voedsel. Voor deze dosis zijn er tabletten van 75 mg beschikbaar.

- **Farmacogenetica**  
Patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme zijn in verband gebracht met een verminderde respons op clopidogrel. Het optimale doseringsschema voor patiënten met een verminderd metabolisme dient nog vastgesteld te worden (zie rubriek 5.2).
- **Kinderen**  
De veiligheid en de werkzaamheid van clopidogrel zijn nog niet bewezen bij kinderen en adolescenten.
- **Nierfunctiestoornis**  
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
- **Leverfunctiestoornis**  
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

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

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen, dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatieremmers, moet clopidogrel met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van een trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa inhibitoren of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief Cox-2 remmers. De patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden op symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

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

De patiënt dient te worden geïnformeerd dat, bij gebruik van clopidogrel (alleen of in combinatie met ASA), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt, en dat hij/zij alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn/haar arts dient te melden.

Zeer zeldzame gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het geneesmiddel. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie tezamen met neurologische afwijkingen of renale dysfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening die een directe behandeling vereist, met inbegrip van plasmaferese.

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

Farmacogenetica: Uit literatuur is gebleken dat patiënten met een genetisch verminderde CYP2C19-functie een lagere systemische blootstelling hebben aan de actieve metaboliet van clopidogrel en een verminderde respons vertonen op bloedplaatjesaggregatiemmers. Daarnaast komen in deze patiëntengroep na een myocardinfarct meer cardiovasculaire gebeurtenissen voor dan bij patiënten met een normale CYP2C19-functie (zie rubriek 5.2).

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 en daarmee in een verminderde klinische werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen moet afgeraden worden (zie rubriek 4.5 voor een lijst met CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

Alhoewel remming van CYP2C19 binnen de klasse protonpompremmers (PPI's) varieert, suggereren de klinische studies een interactie tussen clopidogrel en mogelijk alle middelen uit deze klasse. Om deze reden moet gelijktijdig gebruik met PPI's vermeden worden tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

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

De ervaring bij patiënten met matig-ernstige leveraandoeningen die mogelijk hemorrhagische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Plavix bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Orale anticoagulantia:* de gelijktijdige toediening van clopidogrel met orale anticoagulantia is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

*Glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren:* clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd bloedingsrisico kunnen hebben ten gevolge van een trauma, een operatie of andere pathologische aandoeningen waarbij gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-inhibitoren toegediend worden (zie rubriek 4.4).

*Acetylsalicylzuur (ASA):* ASA had geen invloed op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de door ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; daarentegen versterkte clopidogrel wel de werking van ASA op de collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASA tweemaal daags gedurende één dag veroorzaakte evenwel geen significante toename van de verlenging van de bloedingstijd die veroorzaakt wordt door de inname van clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en ASA, leidend tot een verhoogd risico op bloeding,

is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASA 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 bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

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

*NSAID's:* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Het is evenwel op dit moment niet duidelijk of er bij alle NSAID's een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bestaat, omdat interactiestudies met andere NSAID's ontbreken. Derhalve dient gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers en clopidogrel met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

*Andere gelijktijdige behandelingen:*

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 en daarmee in een verminderde klinische werkzaamheid. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP2C19 remmen moet afgeraden worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen zijn onder andere omeprazol en esomeprazol, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, ciprofloxacine, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine en chlooramfenicol.

*Protonpompremmers:*

Alhoewel remming van CYP2C19 binnen de klasse protonpompremmers (PPI's) varieert, suggereren de klinische studies een interactie tussen clopidogrel en mogelijk alle geneesmiddelen uit deze klasse. Om deze reden moet gelijktijdig gebruik met PPI's vermeden worden tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

Er is een aantal andere klinische studies verricht met clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen teneinde eventuele farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en nifedipine tezamen. Voorts werd de farmacodynamische activiteit van clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital, cimetidine 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 studies met menselijke levermicrosomen lieten zien dat de carboxylzuurmetaboliet van clopidogrel de activiteit van Cytochroom P<sub>450</sub> iso-enzym 2C9 kan remmen. Dit zou eventueel kunnen leiden tot verhoogde plasmaspiegels van geneesmiddelen zoals fenytoïne en tolbutamide en de NSAID's, die door Cytochroom P<sub>450</sub> iso-enzym 2C9 gemetaboliseerd worden. Gegevens uit de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide veilig gelijktijdig met clopidogrel kunnen worden toegediend.

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 vasodilatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa antagonisten zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante nadelige interacties.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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

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

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

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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**

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 42.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van meer dan 9000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE, CURE, CLARITY en COMMIT studies zijn hieronder beschreven. Globaal was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE, ongeacht leeftijd, geslacht en ras.

Naast meldingen tijdens 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 bedroeg de totale frequentie van alle bloedingen 9,3 % bij patiënten die behandeld werden met clopidogrel of ASA. De frequentie van ernstige gevallen bedroeg 1,4 % voor clopidogrel en 1,6 % voor ASA.

In CURE was de incidentie van ernstige bloedingen voor clopidogrel + ASA dosisafhankelijk van ASA (<100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5% >200mg: 4,9%), net als de incidentie van ernstige bloedingen onder placebo + ASA (<100mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200mg: 4,0%).

Het risico op bloedingen (levensbedreigende, ernstige, minder ernstige en andere) verminderde tijdens de duur van de studie: 0-1 maand (clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 maanden (clopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 maanden (clopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 maanden (clopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 maanden (clopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %).

Er was geen excès aan ernstige bloedingen met clopidogrel + ASA binnen de 7 dagen na een coronaire bypasstransplantatie bij patiënten die de behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet (4,4% clopidogrel + ASA vs. 5,3% placebo + ASA). Bij patiënten die onder behandeling

bleven binnen de 5 dagen van een bypass ingreep, was de incidentie 9,6% voor clopidogrel + ASA, en 6,3% voor placebo + ASA.

In **CLARITY** is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel + ASA (17,4%) versus de groep met placebo + ASA (12,9%). De incidentie van sterke bloedingen was soortgelijk in beide groepen (1,3% in de groep met clopidogrel + ASA versus 1,1% in de groep met placebo + ASA). Dit was consistent in de subgroepen van patiënten gedefinieerd naar basiskarakteristieken en type behandeling met fibrinolytica of heparine.

In **COMMIT** was de mate van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen (0,6% in de groep met clopidogrel + ASA versus 0,5% in de groep met placebo + ASA).

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, granulocytopenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		smaakstoornissen
Oogaandoeningen		oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retroperitoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa of lymfocyttaire colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolyse, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme), angio-oedeem, erythematuze rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemartrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine,
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op plaats van injectie			Koorts
Onderzoeken		Verlengde bloedingstijd, gedaald aantal neutrofielen, gedaald aantal plaatjes		

#### 4.9 Overdosering

Overdosering na toediening van 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.

Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metabolieten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliet te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y<sub>12</sub>-receptor op de trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding irreversibel is, zijn de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale werking van de trombocyten plaats met dezelfde snelheid als de vervanging van de trombocyten. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

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.

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. Bloedplaatjesaggregatie en bloedingstijd keerden geleidelijk terug tot de uitgangswaarden, meestal binnen 5 dagen na stopzetting van de behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel zijn geëvalueerd in 4 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 80.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij clopidogrel met ASA werd vergeleken en de CURE, CLARITY en COMMIT studies waarbij clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASA en andere standaardbehandelingen.

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

De CAPRIE-studie omvatte 19185 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 ASA 325 mg/dag en werden gedurende 1 tot 3 jaar gevolgd. In de myocardinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardinfarct.

Het gebruik van clopidogrel leidde tot een significante daling van de incidentie van nieuwe ischemische complicaties (gecombineerd evaluatiecriterium van myocardinfarct, ischemisch

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

In een subgroepanalyse per aandoening die een inclusiecriteria was (myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en PAD) bleek het voordeel het sterkst (statistische significantie werd bereikt bij p = 0,003) bij patiënten die PAD hadden (in het bijzonder diegenen die een voorgeschiedenis van een myocardinfarct hadden) (RRR = 23,7 %; CI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASA) bij patiënten met een cerebrovasculair accident (RRR= 7,3 %; CI: -5,7 tot 18,7 (p=0.258)). Bij patiënten die alleen op basis van een recent myocardinfarct in de studie geïnccludeerd waren, was clopidogrel numeriek inferieur aan, maar niet statistisch significant verschillend van, ASA (RRR= -4,0 %; CI: -22,5 tot 11,7 (p=0.639)). Bovendien gaf een subgroepanalyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten ≤75 jaar.

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

#### *Acuut coronair syndroom*

De CURE-studie sloot 12562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag N = 6259) of placebo (N = 6303) te krijgen, beide in combinatie met ASA (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot één jaar.

In de CURE-studie werden 823 (6,6 %) patiënten gelijktijdig behandeld met een GPIIb/IIIa receptor antagonist. Bij meer dan 90 % van de patiënten werd heparine toegediend en de relatieve incidentie van bloedingen bij de groep behandeld met clopidogrel vs. die behandeld met placebo werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige heparinebehandeling.

Het aantal patiënten dat een primair eindpunt bereikte [cardiovasculair (CV) overlijden, myocardinfarct (MI), of CVA] was 582 (9,3%) in de groep behandeld met clopidogrel en 719 (11.4%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 20% (95% CI 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 % (CI: 8,6 tot 33,4), 32 % (CI: 12,8 tot 46,4), 4 % (CI: - 26,9 tot 26,7), 6 % (CI: - 33,5 tot 34,3) en 14 % (CI: - 31,6 tot 44,2) respectievelijk tijdens de studieintervallen van 0 tot 1, van 1 tot 3, van 3 tot 6, van 6 tot 9 en van 9 tot 12 maanden. Bijgevolg was het waargenomen voordeel in de clopidogrel + ASA groep na meer dan 3 maanden behandeling niet verder toegenomen terwijl het risico op bloeding bleef bestaan (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van clopidogrel in de CURE-studie was geassocieerd met een daling van de noodzaak van een trombolytische behandeling (RRR = 43,3 % ; CI: 24,3 %, 57,5 %) en van GPIIb/IIIa antagonisten (RRR = 18,2 % ; CI: 6,5 %, 28,3 %).

Het aantal patiënten dat een co-primair eindpunt bereikte (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie), was 1035 (16,5%) in de groep behandeld met clopidogrel en 1187 (18,8%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI 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 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, GPIIb/IIIa antagonisten, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-inhibitoren). De werkzaamheid van clopidogrel werd waargenomen onafhankelijk van de dosis van ASA (75-325 mg eenmaal per dag).

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

Het CLARITY-onderzoek omvatte 3.491 patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolitica gepland was. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag,  $n=1752$ ) of placebo ( $n=1739$ ) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een composiet van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten 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% statinen.

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% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), voornamelijk gerelateerd aan verminderingen in afgesloten infarctgerelateerde arteriën. Dit voordeel was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief leeftijd en geslacht, infarctplaats en het gebruikte type fibrinolytica of heparine.

Het COMMIT-onderzoek met een 2x2 factoriële design omvatte 45.852 patiënten die zich aandienden binnen 24 uur met de waarschijnlijke symptomen van een myocardinfarct met ECG-afwijkingen (zoals ST-stijging, ST-daling of linker bundeltakblok). De patiënten kregen clopidogrel (75 mg/dag,  $n=22,961$ ) of placebo ( $n=22,891$ ) toegediend in combinatie met ASA (162 mg/dag) gedurende 28 dagen of tot het ontslag uit het ziekenhuis. De co-primaire eindpunten waren overlijden door welke oorzaak dan ook en het eerste voorkomen van een nieuw infarct, CVA of overlijden. De patiëntenpopulatie omvatte 27,8% vrouwen, 58,4% patiënten  $\geq 60$  jaar (26%  $\geq 70$  jaar) en 54,5% patiënten die werden behandeld met fibrinolytica.

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

## 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*

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

### *Metabolisme*

Clopidogrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Clopidogrel wordt *in vitro* en *in vivo* gemetaboliseerd langs twee belangrijke metabolische routes: één route die gemedieerd wordt door esterasen en door hydrolyse leidt tot het inactieve carboxylzuurderivaat (85% van de circulerende metabolieten), en één route die gemedieerd wordt door meerdere P450-cytochromen. Clopidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot 2-oxo-clopidogrel, een intermediaire metaboliet. Door de daaropvolgende metabolisatie van 2-oxo-clopidogrel wordt de actieve metaboliet gevormd, een thiolderivaat van clopidogrel. *In vitro* verloopt deze metabolische route via CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 en CYP2B6. De actieve thiolmetaboliet die *in vitro* is geïsoleerd, bindt zich snel en irreversibel aan de bloedplaatjesreceptoren, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd.

### *Eliminatie*

Na een orale dosis van  $C^{14}$ -gemarkte clopidogrel bij de mens werd ongeveer 50 % uitgescheiden in de urine en 46 % in de faeces in een interval van 120 uur na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg is de halfwaardetijd van clopidogrel ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg 8 uur na eenmalige en herhaalde toediening.

### *Farmacogenetica*

Clopidogrel wordt geactiveerd door verschillende polymorfe CYP450-enzymen. CYP2C19 is betrokken bij zowel de vorming van de actieve metaboliet als de intermediaire metaboliet 2-oxo-clopidogrel. De farmacokinetiek en de remming van de bloedplaatjesaggregatie van de actieve metaboliet van clopidogrel verschillen per CYP2C19-genotype, zoals is gebleken uit *ex vivo* onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie. Het allel CYP2C19\*1 duidt op een volledig functioneel metabolisme, terwijl de allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 op een verminderd metabolisme duiden. De allelen CYP2C19\*2 en CYP2C19\*3 vormen 85% van de allelen met verminderde functie bij Kaukasiërs en 99% bij Aziaten. Andere allelen die in verband worden gebracht met een verminderd metabolisme zijn CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 en \*8, maar deze komen in de totale populatie minder vaak voor. In de onderstaande tabel worden de gepubliceerde frequenties van de veelvoorkomende fenotypen en genotypen van CYP2C19 weergegeven.

## Frequentie van het CYP2C19 fenotype en genotype

	Frequentie (%)		
	Kaukasisch (n=1356)	Afrikaans (n=966)	Aziatisch (n=573)
Hoog metabolisme: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Gemiddeld metabolisme: CYP2C19*1/*2 of *1/*3	26	29	50
Traag metabolisme: CYP2C19*2/*2, *2/*3 of *3/*3	2	4	14

Vooralsnog is de invloed van het genotype CYP2C19 op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet van clopidogrel bestudeerd bij 227 patiënten in 7 onderzoeken. Na een oplaaddosis van 300 of 600 mg en onderhoudsdoses van 75 mg namen de  $C_{max}$  en AUC van de actieve metaboliet af met 30-50% door een verminderd CYP2C19-metabolisme bij patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Een lagere blootstelling aan de actieve metaboliet leidt tot een verminderde remming van de bloedplaatjesaggregatie of een hogere reactiviteit van de resterende bloedplaatjes. Tot nu toe is in 21 onderzoeken met 4.520 patiënten een verminderde respons op de bloedplaatjesaggregatieremmende werking van clopidogrel beschreven voor patiënten met een gemiddeld of traag metabolisme. Het relatieve verschil in de bloedplaatjesaggregatieremmende respons tussen de genotypen verschilt per onderzoek en is afhankelijk van de gebruikte methode om de respons te beoordelen. Gewoonlijk is dit verschil groter dan 30%.

Het verband tussen het CYP2C19-genotype en het resultaat van de behandeling met clopidogrel werd geëvalueerd in 2 post-hoc analyses van klinische studies (subonderzoeken van CLARITY [n=465] en TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) en 5 cohort studies (totaal n=6.489). In CLARITY en één van de cohort studies (n=765; Trenk) verschilden de aantallen cardiovasculaire gebeurtenissen niet significant per genotype. In TRITON-TIMI 38 en 3 van de cohort studies (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti) hadden patiënten met een verminderd metabolisme (gemiddeld en traag) vaker cardiovasculaire gebeurtenissen (overlijden, myocardinfarct en beroerte) of stent trombose dan patiënten met een hoog metabolisme. In de vijfde cohort studie (n=2.208; Simon) werd het verhoogde aantal gebeurtenissen alleen waargenomen bij patiënten met een verminderd metabolisme.

Farmacogenetisch onderzoek kan de genotypes die geassocieerd zijn met variabiliteit in CYP2C19-activiteit identificeren.

Mogelijk bestaan varianten van andere CYP450-enzymen die de vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel kunnen beïnvloeden.

### Bijzondere populaties

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-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.

### **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)
- Macrogol 6000
- Microkristallijne cellulose
- Gehydrogeneerde ricinusolie
- Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

#### *Omhuiling:*

- Hypromellose (E464)
- Lactose
- Triacetine (E1518)
- Titaandioxide (E171)
- Rood ijzeroxide (E172)

#### *Glansmiddel:*

Carnauba-was

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Aluminium geperforeerde unit-dose blisters in kartonnen doosjes die 4x1, 30x1 en 100x1 filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC  
174 Avenue de France  
F-75013 Paris  
Frankrijk

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

EU/1/98/069/008 – Dozen met 4x1 filmomhulde tabletten in volledig aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen

EU/1/98/069/009 – Dozen met 30x1 filmomhulde tabletten in volledig aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen

EU/1/98/069/010 – Dozen met 100x1 filmomhulde tabletten in volledig aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen

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

Datum van eerste vergunning : 15 juli 1998

Datum van laatste hernieuwing : 15 juli 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

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