

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clopidogrel STADA® 75 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel als Clopidogrelbesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 2,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „75“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****Prävention atherothrombotischer Ereignisse**

Clopidogrel ist indiziert bei

- erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
- erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
 - akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS),
 - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****Erwachsene und ältere Patienten**

Es werden 1-mal täglich 75 mg Clopidogrel gegeben.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom**Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt):**

Die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann langfristig mit 75 mg 1-mal täglich fortgesetzt werden (in Kombination mit täglich 75–325 mg Acetylsalicylsäure).

Da höhere Acetylsalicylsäure-Dosierungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert waren, wird eine Acetylsalicylsäure-Dosis bis höchstens 100 mg empfohlen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben. Klinische Studien-

daten belegen eine Anwendung bis zu 12 Monaten, und der maximale Nutzen wurde nach 3 Monaten gesehen (siehe Abschnitt 5.1).

Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung:

Die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann 1-mal täglich in einer Dosis von 75 mg (in Kombination mit Acetylsalicylsäure) sowie mit oder ohne Thrombolytika fortgesetzt werden.

Die Therapie bei Patienten über 75 Jahren sollte ohne Aufsättigungsdosis beginnen.

Die Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Dosis vergessen wurde:

- Innerhalb von 12 Stunden nach der regulär geplanten Zeit: Patienten sollten die Dosis sofort einnehmen und die nächste Dosis dann wieder zur regulär geplanten Zeit.
- Nach mehr als 12 Stunden: Patienten sollten die Dosis zum regulär vorgesehenen nächsten Einnahmezeitpunkt einnehmen und nicht die Dosis verdoppeln.

Kinder und Jugendliche

Clopidogrel darf bei Kindern nicht angewendet werden, da Bedenken zur Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die eine hämorrhagische Diathese aufweisen können, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Clopidogrel STADA® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Blutung und hämatologische Störungen**

Wegen des Risikos für Blutungen und hämatologische Nebenwirkungen sollte sofort eine Bestimmung des Blutbildes und/oder ein anderes geeignetes Testverfahren erwogen werden, wenn während der Behandlung der klinische Verdacht auf eine Blutung entsteht (siehe Abschnitt 4.8). Wie andere thrombozytenfunktionshemmende Arzneimittel auch, sollte Clopidogrel mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die we-

gen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, sowie bei Patienten, die Acetylsalicylsäure, Heparin, Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten oder nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), einschließlich COX-2-Inhibitoren, oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder andere mit einem Blutungsrisiko assoziierte Arzneimittel wie Pentoxifyllin erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten sollten hinsichtlich jeglicher Blutungszeichen einschließlich okkultur Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und ein thrombozytenfunktionshemmender Effekt vorübergehend unerwünscht ist, sollte Clopidogrel 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Die Patienten müssen dem Arzt oder Zahnarzt mitteilen, dass sie Clopidogrel einnehmen, wenn ein operativer Eingriff geplant ist oder ein neues Arzneimittel genommen werden soll. Clopidogrel verlängert die Blutungszeit und sollte bei Patienten mit zu Blutungen neigenden Läsionen (besonders gastrointestinal und intraokulär) mit Vorsicht angewandt werden.

Die Patienten sind zu informieren, dass es bei Einnahme von Clopidogrel (allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure) länger als sonst dauern könnte, bis eine Blutung zum Stillstand kommt, und dass sie dem Arzt jede ungewöhnliche Blutung (ungewöhnliche Lokalisation oder Dauer) melden sollten.

Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP)

Nach der Einnahme von Clopidogrel wurde sehr selten eine Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP) beobachtet und dies manchmal bereits nach kurzer Einnahmedauer. Die TTP ist gekennzeichnet durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie in Verbindung mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber. Eine TTP ist potenziell lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Erworbene Hämophilie

Es wurde von Fällen erworbener Hämophilie nach der Einnahme von Clopidogrel berichtet. Im Falle einer bestätigten isolierten Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) mit oder ohne Blutungen sollte eine erworbene Hämophilie in Betracht gezogen werden. Patienten mit der bestätigten Diagnose einer erworbenen Hämophilie müssen von einem Spezialisten versorgt und behandelt werden und Clopidogrel muss abgesetzt werden.

Vor kurzem aufgetretener Schlaganfall

Beim akuten ischämischen Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmakogenetik: Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur Folge hat. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann.

Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, ist zu erwarten, dass der Gebrauch von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem erniedrigten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel führt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch starker oder mäßig starker CYP2C19-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 bzgl. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren und Abschnitt 5.2).

CYP2C8-Substrate

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Clopidogrel und Substraten von CYP2C8 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Kreuzreaktionen zwischen Thienopyridinen

Patienten sollten auf eine Überempfindlichkeit gegen Thienopyridine (wie z.B. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel) in der Vorgeschichte untersucht werden, da Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen berichtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8). Thienopyridine können leichte bis schwere allergische Reaktionen hervorrufen, wie z.B. Hautausschlag, Angioödem, oder hämatologische Kreuzreaktionen wie Thrombozytopenie und Neutropenie. Patienten, die bereits eine allergische Reaktion und/oder eine hämatologische Reaktion gegen ein Thienopyridin gezeigt haben, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko die gleichen oder andere Reaktionen gegen andere Thienopyridine zu entwickeln. Patienten mit bekannter Allergie gegen Thienopyridine, sollten während der Therapie sorgfältig auf Zeichen einer Überempfindlichkeit überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen bisher nur begrenzte therapeutische Erfahrungen mit Clopidogrel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Daher ist Clopidogrel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen mit Clopidogrel bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen und damit möglicherweise verbundener hämorrhagischer Diathese vor. Daher ist Clopidogrel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clopidogrel STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit assoziiertem Blutungsrisiko

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund des möglichen additiven Effekts. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit assoziiertem Blutungsrisiko sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulantien wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl die Anwendung von Clopidogrel 75 mg/Tag weder die Pharmakokinetik von S-Warfarin noch die „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten, die eine Warfarin-Langzeit-Therapie erhalten, verändert, erhöht die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit Warfarin das Blutungsrisiko aufgrund unabhängiger Auswirkungen auf die Hämostase.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren

Clopidogrel sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure hatte keinen Einfluss auf die Clopidogrel-vermittelte Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Clopidogrel führte dagegen zu einer Potenzierung der Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Die gleichzeitige Gabe von 2-mal täglich 500 mg Acetylsalicylsäure für einen Tag führte zu keiner signifikanten Zunahme der Clopidogrel-bedingten Verlängerung der Blutungszeit. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt, ist möglich und eine gleichzeitige Anwendung sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen. Allerdings sind Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gemeinsam bis zu einem Jahr lang gegeben worden (siehe Abschnitt 5.1).

Heparin

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden war es unter Clopidogrel weder notwendig, die Heparin-Dosierung anzupassen, noch veränderte Clopidogrel den Einfluss von Heparin auf die Blutgerinnung. Die gleichzeitige Gabe von Heparin hatte keine Wirkung auf die Clopidogrel-induzierte Hemmung der Thrombozytenaggregation. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Heparin, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt, ist möglich. Deshalb sollte eine Kombinationstherapie nur mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombolytika

Die Unbedenklichkeit einer gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel, direkten oder indirekten Thrombolytika (fibrin- oder nicht-fibrin-spezifisch) und Heparinen wurde bei Patienten mit akutem Herzinfarkt untersucht. Die Inzidenz von klinisch relevanten Blutungen entsprach derjenigen bei gleichzeitiger Gabe von thrombolytischen Substanzen und

Heparin zusammen mit Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.8).

Nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR)

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel und Naproxen zu einem vermehrten okkulten gastrointestinalen Blutverlust. Aufgrund des Fehlens von Interaktionsstudien mit anderen NSAR ist jedoch derzeit nicht bekannt, ob bei allen NSAR ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen besteht. Demnach sollte die gleichzeitige Gabe von NSAR, einschließlich COX-2-Inhibitoren, und Clopidogrel mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

SSRI

Da SSRI die Aktivierung der Thrombozyten beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, sollte die gleichzeitige Gabe von SSRI mit Clopidogrel mit Vorsicht erfolgen.

Andere gleichzeitige Therapie

Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 in seinen aktiven Metaboliten überführt wird, ist zu erwarten, dass die Einnahme von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem verringerten Blutspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch starker oder mäßig starker CYP2C19-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Zu den Arzneimitteln, die starke oder mäßig starke CYP2C19-Inhibitoren darstellen, gehören z.B. Omeprazol und Esomeprazol, Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid, Voriconazol, Fluconazol, Ticlopidin, Carbamazepin und Efavirenz.

Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI)

Die Anwendung von einmal täglich 80 mg Omeprazol entweder gleichzeitig mit Clopidogrel oder im Abstand von 12 Stunden verminderte die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um 45% (Aufsättigungsdosis) und 40% (Erhaltungsdosis). Die Abnahme war verbunden mit einer Reduktion der Hemmung der Thrombozytenaggregation um 39% (Aufsättigungsdosis) und 21% (Erhaltungsdosis). Esomeprazol hat vermutlich eine ähnliche Wechselwirkung mit Clopidogrel.

In Beobachtungsstudien und klinischen Prüfungen wurden widersprüchliche Daten zu den klinischen Auswirkungen dieser pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Wechselwirkung, wie schwere kardiovaskuläre Ereignisse, berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine weniger ausgeprägte Abnahme der Exposition gegenüber dem Metaboliten wurde mit Pantoprazol oder Lansoprazol beobachtet. Die Plasma-Konzentrationen des aktiven Metaboliten waren um 20% (Aufsättigungsdosis) und 14% (Erhaltungsdosis) während der gleichzeitigen Anwendung von einmal täglich 80 mg Pantoprazol reduziert. Dies war verbunden mit einer durchschnittlichen Abnahme der Hemmung

der Thrombozytenaggregation um 15% bzw. 11%. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Clopidogrel zusammen mit Pantoprazol angewendet werden kann.

Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

Andere Arzneimittel

Es wurden zahlreiche weitere klinische Studien mit Clopidogrel und anderen gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln durchgeführt, um mögliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen zu untersuchen. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Clopidogrel zusammen mit Atenolol, Nifedipin oder einer Kombination aus Atenolol und Nifedipin gegeben wurde. Auch eine gleichzeitige Gabe von Phenobarbital oder Estrogen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Clopidogrel.

Die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin oder Theophyllin. Antazida veränderten die Resorptionsrate von Clopidogrel nicht.

Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie zeigen, dass Phenytoin und Tolbutamid, die durch CYP2C9 verstoffwechselt werden, zusammen mit Clopidogrel unbedenklich gegeben werden können.

CYP2C8-Substrate: Clopidogrel erhöht nachweislich die Repaglinid-Exposition bei Probanden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die gesteigerte Repaglinid-Exposition auf einer Inhibition von CYP2C8 durch den glucuronidierten Metaboliten von Clopidogrel beruht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen sollte die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Arzneimitteln, die primär über CYP2C8 metabolisiert werden (z. B. Repaglinid, Paclitaxel), mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Abgesehen von den oben beschriebenen Informationen zu spezifischen Arzneimittelwechselwirkungen, gibt es einige Arzneimittel, die Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen häufig gegeben werden, zu denen keine Interaktionsstudien mit Clopidogrel durchgeführt worden sind. Allerdings haben Patienten, die in klinische Studien mit Clopidogrel eingeschlossen wurden, eine Vielzahl weiterer Arzneimittel wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Cholesterinsenker, Koronar-Vasodilatoren, Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antiepileptika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhalten ohne Hinweis auf klinisch relevante unerwünschte Interaktionen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine klinischen Daten über die Einnahme von Clopidogrel während der Schwangerschaft vorliegen, ist es als Vorsichtsmaßnahme vorzuziehen, Clopidogrel während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clopidogrel in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Untersuchungen haben einen Übergang von Clopidogrel in die Muttermilch gezeigt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte während der Therapie mit Clopidogrel STADA® abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien konnte nicht nachgewiesen werden, dass Clopidogrel die Fertilität beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clopidogrel hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Anwendung von Clopidogrel wurde im Rahmen klinischer Studien an mehr als 44.000 Patienten untersucht. Mehr als 12.000 dieser Patienten erhielten das Arzneimittel ein Jahr oder länger. In der CAPRIE-Studie erwies sich Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg/Tag insgesamt als vergleichbar mit ASS in einer Dosierung von 325 mg/Tag, unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Die in den Studien CAPRIE, CURE, CLARITY und COMMIT beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen werden nachfolgend diskutiert. Zusätzlich zu den Erfahrungen im Rahmen klinischer Studien wurden Arzneimittelnebenwirkungen spontan berichtet.

Blutungen sind sowohl in klinischen Studien als auch nach der Markteinführung die häufigsten berichteten Reaktionen und zwar meistens im ersten Behandlungsmonat.

In der CAPRIE-Studie betrug die Gesamtinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure behandelt wurden, 9,3%. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe und in der Acetylsalicylsäure-Gruppe vergleichbar.

In der CURE-Studie gab es keine zusätzlichen schweren Blutungen unter Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure innerhalb von 7 Tagen nach koronarer Bypassoperation bei Patienten, die die antithrombozytäre Therapie mehr als 5 Tage vor dem Eingriff beendet hatten. Bei Patienten, die die Therapie innerhalb der letzten 5 Tage vor der Bypassoperation beibehalten hatten, betrug die Blutungsrate 9,6% für Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure gegenüber 6,3% für Placebo plus Acetylsalicylsäure.

In der CLARITY-Studie war die Blutungsrate unter Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure gegenüber Placebo plus Acetylsalicylsäure erhöht. Die Inzidenz schwerer Blutungen war

in beiden Gruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis war in allen Subgruppen definiert nach Basischarakteristika und Art der fibrinolytischen oder Heparin-Therapie konsistent.

In der COMMIT-Studie war die Rate nicht-zerebraler schwerer Blutungen oder zerebraler Blutungen niedrig und ähnlich in beiden Gruppen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wurden, sind in der Tabelle auf Seite 4 aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation
Eine Clopidogrel-Überdosis kann zu verlängerter Blutungszeit und anschließenden Blutungskomplikationen führen. Eine angemessene Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Blutungen beobachtet werden.

Therapie einer Intoxikation
Ein Antidot zu Clopidogrel ist bisher nicht bekannt. Wenn eine rasche Normalisierung der Blutungszeit notwendig ist, könnte eine Plättchentransfusion die Wirkung von Clopidogrel aufheben.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin
ATC-Code: B01AC04

Wirkmechanismus

Clopidogrel ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450 Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie.	Neutropenie, inklusive schwere Neutropenie.	Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP, siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, schwere Thrombozytopenie, erworbene Hämophilie A, Granulozytopenie, Anämie.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittel-Überempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z.B. Ticlopidin, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)*.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Halluzinationen, Verwirrtheit.
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/Benommenheit.		Geschmacksstörungen.
<i>Augenerkrankungen</i>		Augenblutungen (konjunktival, okular, retinal).		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Vertigo.	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hämatome.			Schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis, Hypotonie.
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Epistaxis.			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutungen), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonie, eosinophile Pneumonie.
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie.	Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni, Gastritis, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Flatulenz.	Retroperitoneale Blutungen.	Gastrointestinale und retroperitoneale Blutungen mit tödlichem Ausgang, Pankreatitis, Kolitis (einschließlich ulzeröse und lymphozytäre Kolitis), Stomatitis.
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Akutes Leberversagen, Hepatitis, Leberwerte außerhalb der Norm.
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Bluterguss.	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura).		Bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme), akut generalisiertes pustulöses Exanthem [AGEP]), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>				Blutungen im Muskel- bzw. Skelettbereich (Hämarthrose), Arthritis, Arthralgie, Myalgie.
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Hämaturie.		Glomerulonephritis, Anstieg des Serumkreatinins.
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			Gynäkomastie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Blutung an Punktionsstellen.			Fieber.
<i>Untersuchungen</i>		Blutungszeit verlängert, Neutrophilenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert.		

* Angaben beziehen sich auf Clopidogrel mit Häufigkeit „nicht bekannt“.

(ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y₁₂) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein GPIIb/IIIa Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt.

Aufgrund der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7–10 Tage) beeinträchtigt und die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung. Darüber hinaus hemmt Clopidogrel auch die durch andere Substanzen ausgelöste Thrombozytenaggregation, indem die Verstärkung der Thrombozytenaktivierung durch das freigesetzte ADP gehemmt wird.

Da der aktive Metabolit durch CYP450 Enzyme gebildet wird (einige davon unterliegen einem genetischen Polymorphismus oder können durch andere Arzneimittel gehemmt werden), werden nicht alle Patienten eine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung haben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wiederholte Gaben von täglich 75 mg führten bereits ab dem ersten Tag zu einer ausgeprägten Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation, die stetig zunahm und zwischen dem 3. und dem 7. Tag einen *Steady State* erreichte. Bei Erreichen des *Steady State* mit einer täglichen Dosierung von 75 mg betrug die durchschnittliche Hemmung zwischen 40% und 60%. Die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit normalisierten sich im Allgemeinen innerhalb von 5 Tagen nach Beendigung der Therapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel wurden in 5 Doppelblindstudien mit über 88.000 Patienten untersucht: in der CAPRIE-Studie, ein Vergleich von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, und in den Studien CURE, CLARITY und COMMIT, in denen Clopidogrel mit Placebo, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure und anderen Standardtherapien, verglichen wurde sowie einer weiteren Studie.

Kurz zurückliegender Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall sowie nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit

An der CAPRIE-Studie nahmen 19.185 Patienten mit Atherothrombose teil, die durch einen kürzlich erfolgten Herzinfarkt (< 35 Tage), einen kürzlich erfolgten ischämischen Schlaganfall (zwischen 7 Tagen und 6 Monaten) oder durch nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in Erscheinung trat. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder 75 mg/Tag Clopidogrel oder 325 mg/Tag Acetylsalicylsäure und wurden 1 bis 3 Jahre beobachtet. In der Herzinfarkt-Subgruppe erhielten die meisten Patienten in den ersten wenigen Tagen nach dem akuten Infarkt Acetylsalicylsäure.

Clopidogrel reduzierte signifikant die Inzidenz von erneuten ischämischen Ereignissen (kombinierter Endpunkt von Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulär bedingtem Tod) im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. In der „Intention-to-treat“-Analyse wurden in der Clopidogrel-Gruppe 939 Ereignisse und in

der Acetylsalicylsäure-Gruppe 1.020 Ereignisse beobachtet (Relative Risikoreduktion (RRR) von 8,7% [95% CI: 0,2 bis 16,4]; $p = 0,045$). Dies bedeutet, dass pro 1.000 Patienten, die 2 Jahre lang behandelt werden, bei zusätzlich 10 Patienten [CI: 0 bis 20] unter Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure ein erneutes ischämisches Ereignis verhindert wird. Die Analyse der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel (5,8%) und Acetylsalicylsäure (6,0%).

In einer Subgruppenanalyse nach dem entsprechenden qualifizierenden Ereignis (Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, pAVK) schien der Nutzen am stärksten (statistisch signifikant, $p = 0,003$) in der pAVK-Gruppe ausgeprägt zu sein (insbesondere bei Patienten, die in ihrer Vergangenheit auch einen Herzinfarkt erlitten hatten, RRR = 23,7%; CI: 8,9 bis 36,2) und schien geringer (kein signifikanter Unterschied zu Acetylsalicylsäure) ausgeprägt in der Schlaganfall-Gruppe (RRR = 7,3%; CI: -5,7 bis 18,7 [$p = 0,258$]). Bei Patienten, die ausschließlich wegen eines kürzlich erfolgten Herzinfarktes in die Studie aufgenommen wurden, war Clopidogrel zahlenmäßig unterlegen, aber nicht statistisch unterschiedlich zu Acetylsalicylsäure (RRR = -4,0%; CI: -22,5 bis 11,7 [$p = 0,639$]). Darüber hinaus legt eine Subgruppenanalyse nach Alter nahe, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Patienten über 75 Jahren geringer war als der bei Patienten ≤ 75 Jahren.

Da die CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist unklar, ob die Unterschiede in der Relativen Risikoreduktion je nach qualifizierendem Ereignis tatsächlich bestehen oder zufallsbedingt sind.

Akutes Koronarsyndrom

In die CURE-Studie wurden 12.562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) eingeschlossen, die sich innerhalb von 24 Stunden nach der jüngsten Brustschmerzepisode oder ischämietypischen Beschwerden vorgestellt hatten. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten entweder EKG-Veränderungen, vereinbar mit einer neu aufgetretenen Ischämie, erhöhte kardielle Enzyme oder mindestens zweifach erhöhte Troponin-I- oder -T-Spiegel aufweisen. Die Patienten wurden zu Clopidogrel (300 mg einmalige Aufsättigungsdosis mit anschließend 75 mg/Tag, $n = 6.259$) oder Placebo ($n = 6.303$), jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (75–325 mg 1-mal täglich) und anderen Standardtherapien, randomisiert. Die Patienten wurden bis zu einem Jahr lang behandelt. In der CURE-Studie wurden 823 (6,6%) Patienten begleitend mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt. Heparine wurden bei über 90% der Patienten eingesetzt, und die relative Blutungsrate zwischen Clopidogrel und Placebo wurde durch die begleitende Heparin-Therapie nicht signifikant beeinflusst.

Die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt (kardiovaskulärer [CV] Tod, Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) erreich-

ten, betrug in der Clopidogrel-Gruppe 582 (9,3%) und in der Placebo-Gruppe 719 (11,4%); eine 20%ige Reduktion des relativen Risikos (95% CI von 10–28%; $p = 0,00009$) zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe. Die Relative Risikoreduktion betrug 17%, wenn Patienten konservativ behandelt wurden, 29%, wenn bei den Patienten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, und 10% wenn eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde. Neue kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) wurden in den jeweiligen Studienintervallen 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 und 9–12 Monate verhindert mit einer Relativen Risikoreduktion von 22% (CI: 8,6; 33,4), von 32% (CI: 12,8; 46,4), von 4% (CI: -26,9; 26,7), von 6% (CI: -33,5; 34,3) bzw. von 14% (CI: -31,6; 44,2). Über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus verstärkte sich also der Nutzen, der in der Clopidogrel + Acetylsalicylsäure behandelten Gruppe beobachtet wurde, nicht weiter, wohingegen das Blutungsrisiko persistierte (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Clopidogrel in der CURE-Studie war assoziiert mit einem verminderten Bedarf an thrombolytischer Therapie (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) und an GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (RRR = 18,2%; CI: 6,5%; 28,3%).

Die Zahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie), betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1.035 (16,5%) und in der Placebo-Gruppe 1.187 (18,8%); eine Relative Risikoreduktion zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe von 14% (95% CI von 6–21%, $p = 0,0005$). Dieser Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarkt-Inzidenz [287 (4,6%) in der Clopidogrel-Gruppe und 363 (5,8%) in der Placebo-Gruppe]. Auf die Rate der Rehospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris wurde keine Wirkung beobachtet.

Die Ergebnisse, die in Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Charakteristika (z.B. instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt, niedriger bis hoher Risikograd, Diabetes mellitus, Revaskularisationspflichtigkeit, Alter, Geschlecht etc.) erzielt wurden, waren konsistent mit den Resultaten der primären Analyse. Insbesondere konnte in einer Post-hoc-Analyse mit 2.172 Patienten (17% der Gesamtpopulation der CURE-Studie), die einer Stent-Implantation unterzogen wurden, gezeigt werden, dass Clopidogrel im Vergleich zu Placebo eine RRR um 26,2% in Bezug auf den co-primären Endpunkt (CV-Tod, MI, Schlaganfall) und eine ebenfalls signifikante RRR um 23,9% für den zweiten co-primären Endpunkt (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie) erzielte. Außerdem warf das Sicherheitsprofil von Clopidogrel in dieser Subgruppe keine besonderen Bedenken auf. Daher stehen die Ergebnisse dieser Untergruppe im Einklang mit den Ergebnissen der gesamten Studie.

Der Nutzen von Clopidogrel war unabhängig von anderen akut oder langfristig durchgeführten kardiovaskulären Therapien (z.B. Heparin/NMH, GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonis-

ten, Lipidsenker, Betablocker und ACE-Inhibitoren). Die Wirksamkeit von Clopidogrel war unabhängig von der Acetylsalicylsäure-Dosis (75–325 mg 1-mal täglich).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien, CLARITY und COMMIT, untersucht.

In die CLARITY-Studie wurden 3.491 Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Beginn eines akuten ST-Hebungsinfarkts und geplanter thrombolytischer Therapie eingeschlossen. Die Patienten erhielten Clopidogrel (300 mg Aufsattdosis, gefolgt von 75 mg/Tag, n = 1.752) oder Placebo (n = 1.739), beide Gruppen in Kombination mit Acetylsalicylsäure (150 bis 325 mg als Aufsattdosis, gefolgt von 75 mg bis 162 mg/Tag), eine fibrinolytische Substanz und, wo angezeigt, Heparin. Die Patienten wurden über 30 Tage nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines kombinierten Endpunkts: ein vor der Entlassung angiographisch nachgewiesener Verschluss der Infarkt-zugehörigen Arterie, Tod oder Reinfarkt vor der Koronarangiographie. Für Patienten, die keiner Angiographie unterzogen wurden, bestand der primäre Endpunkt aus Tod oder Reinfarkt bis Tag 8 oder bis zur Krankenhausentlassung. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 19,7%, der Anteil der Patienten ≥ 65 Jahre bei 29,2%. Insgesamt erhielten 99,7% der Patienten Fibrinolytika (fibrinspezifisch: 68,7%, nicht fibrinspezifisch: 31,1%), 89,5% Heparin, 78,7% Betablocker, 54,7% ACE-Hemmer und 63% Statine.

Fünfzehn Prozent (15,0%) der Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und 21,7% in der Placebo-Gruppe erreichten den primären Endpunkt. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,7 Prozentpunkten und einer Odds-ratio-Reduktion von 36% zu Gunsten von Clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), hauptsächlich beruhend auf der Reduktion von Verschlüssen Infarktbezogener Arterien. Dieser Vorteil war konsistent in allen präspezifizierten Subgruppen einschließlich Alter und Geschlecht der Patienten, Infarktlokalisierung und Art des Fibrinolytikums oder Heparins.

In die COMMIT-Studie (2 × 2 faktorielles Design) wurden 45.852 Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen mit Verdacht auf Herzinfarkt und typischen EKG-Veränderungen (z.B. ST-Strecken-Hebung, ST-Strecken-Senkung oder Linksschenkelblock) vorstellten. Die Patienten erhielten Clopidogrel (75 mg/Tag, n = 22.961) oder Placebo (n = 22.891) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (162 mg/Tag) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung. Die co-primären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache bzw. das erste Auftreten eines Reinfarktes, eines Schlaganfalls oder Todes.

Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 27,8%, der Anteil der Patienten ≥ 60 Jahre bei 58,4% (26% ≥ 70 Jahre) und 54,5% erhielten Fibrinolytika.

Clopidogrel senkte signifikant das relative Risiko für Tod jeglicher Ursache um 7% ($p = 0,029$) und das relative Risiko der Kombination aus Reinfarkt, Schlaganfall und Tod um 9% ($p = 0,002$), entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 0,5% bzw. 0,9%. Dieser Vorteil war konsistent über Alter, Geschlecht und mit oder ohne Anwendung von Fibrinolytika und wurde bereits nach 24 Stunden beobachtet.

Kinder und Jugendliche

In einer Dosis-Eskalationsstudie mit 86 Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 24 Monaten mit einem Thrombose-Risiko (PICOLO) wurde Clopidogrel in den aufeinander folgenden Dosierungen 0,01, 0,1 und 0,2 mg/kg bei Neugeborenen und Kleinkindern und 0,15 mg/kg nur bei Neugeborenen untersucht. Die Dosis von 0,2 mg/kg führte zu einer mittleren prozentualen Hemmung von 49,3% (5 μ M ADP-induzierte Thrombozytenaggregation), die damit vergleichbar ist mit der bei Erwachsenen, die täglich 75 mg Clopidogrel einnehmen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen-Studie (CLARINET) wurden 906 pädiatrische Patienten (Neugeborene und Säuglinge) mit angeborenem zyanotischem Herzfehler nach systemisch-pulmonaler Shuntanlage randomisiert und erhielten entweder 0,2 mg/kg Clopidogrel (N = 467) oder Placebo (N = 439) neben gleichzeitiger Basistherapie bis zum Zeitpunkt der zweistufigen Operation. Die mittlere Zeit zwischen Shunt-Anlage und erster Anwendung der Studienmedikation betrug 20 Tage. Ungefähr 88% der Patienten erhielten gleichzeitig ASS (in einem Bereich von 1 bis 23 mg/kg/Tag). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die primären, kombinierten Endpunkte Tod, Shunt-Thrombose oder kardiovaskulär-assoziierte Intervention vor einem Alter bis zu 120 Tagen nach einem thrombotischen Ereignis (89 [19,1%] in der Clopidogrel-Gruppe und 90 [20,5%] in der Placebo-Gruppe) (siehe Abschnitt 4.2). Blutungen waren die häufigste berichtete Nebenwirkung sowohl in der Clopidogrel- als auch in der Placebo-Gruppe; es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Blutungsrate zwischen den beiden Gruppen. In der Langzeitnachbeobachtung zur Klärung der Unbedenklichkeit erhielten 26 Patienten, bei denen im Alter von einem Jahr noch ein Shunt vorhanden war, Clopidogrel bis zu einem Alter von 18 Monaten. Sicherheitsbedenken wurden während dieser Langzeitnachbeobachtung nicht festgestellt.

Die CLARINET- und PICOLO-Studie wurden mit einer zubereiteten Clopidogrel-Lösung durchgeführt. In einer relativen Bioverfügbarkeitsstudie mit Erwachsenen zeigte diese Clopidogrel-Lösung im Vergleich zur zugelassenen Tablette eine ähnliche Größenordnung und eine leicht erhöhte Rate der Absorption bezogen auf den hauptsächlich zirkulierenden (inaktiven) Metaboliten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Clopidogrel wird nach einmaliger und wiederholter Einnahme von täglich 75 mg rasch resorbiert. Mittlere Peakplasmaspiegel des unveränderten Clopidogrels (ungefähr

2,2–2,5 ng/ml nach einer einmaligen oralen Gabe von 75 mg) werden ungefähr 45 min nach der Einnahme erreicht. Bezogen auf die im Urin ausgeschiedenen Clopidogrel-Metaboliten beträgt die Resorptionsrate mindestens 50%.

Verteilung

Clopidogrel und der hauptsächlich zirkulierende (inaktive) Metabolit binden *in vitro* reversibel an menschliche Plasmaproteine (jeweils zu 98% und 94%). *In vitro* bleibt die Bindung über einen weiten Konzentrationsbereich ungesättigt.

Biotransformation

Clopidogrel wird weitgehend in der Leber metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* wird Clopidogrel über zwei Hauptwege verstoffwechselt: Einerseits wird Clopidogrel durch Esterasen hydrolysiert, wobei das inaktive Carboxylsäurederivat entsteht (85% der zirkulierenden Metaboliten) und andererseits wird ein zweiter Weg über mehrere Cytochrome P450 vermittelt. Clopidogrel wird zuerst zu einem 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenprodukt metabolisiert. Nachfolgende Metabolisierung des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes ergibt die Bildung des aktiven Metaboliten (ein Thiolderivat von Clopidogrel). Der aktive Metabolit wird hauptsächlich durch CYP2C19 gebildet mit Beteiligung mehrerer anderer CYP-Enzyme einschließlich CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4. Der aktive Thiolmetabolit, der *in vitro* isoliert wurde, bindet schnell und irreversibel an Thrombozytenrezeptoren und hemmt dadurch die Thrombozytenaggregation.

C_{max} des aktiven Metaboliten ist nach einmaliger Gabe der 300-mg-Aufsattdosis doppelt so hoch wie nach 4-tägiger Gabe der 75-mg-Erhaltungsdosis. C_{max} wird etwa 30–60 Minuten nach Einnahme erreicht.

Elimination

Nach Gabe einer oralen Dosis von 14 C-markiertem Clopidogrel wurden beim Menschen innerhalb von 120 Stunden ca. 50% im Urin und ca. 46% im Stuhl ausgeschieden. Nach einer einmaligen oralen Gabe von 75 mg hat Clopidogrel eine Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des hauptsächlich zirkulierenden (inaktiven) Metaboliten betrug sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe 8 Stunden.

Pharmakogenetik

CYP2C19 ist sowohl an der Bildung des aktiven Metaboliten wie an der des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes beteiligt. Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und der thrombozytenaggregationshemmende Effekt (gemessen mit *Ex-vivo*-Thrombozytenaggregationssays) unterscheiden sich in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp.

Das CYP2C19*1-Allel korrespondiert mit voll funktionfähigem Metabolismus, während die CYP2C19*2- und CYP2C19*3-Allele mit einem nicht-funktionfähigem Metabolismus korrespondieren. Die CYP2C19*2- und CYP2C19*3-Allele machen die Mehrheit der Allele mit reduzierter Funktion bei kaukasischen (85%) und bei asiatischen (99%) Langsam-Metabolisierern aus. Andere Alle-

le, die mit einem fehlenden oder verringerten Metabolismus verbunden sind, sind weniger häufig und schließen CYP2C19*4, *5, *6, *7 und *8 ein. Ein Patient mit Langsam-Metabolisierer-Status trägt zwei Loss-of-Function-Allele, wie oben definiert. Die publizierten Häufigkeiten für den langsamen CYP2C19-Metabolisierer-Genotyp sind etwa 2% für Kaukasier, 4% für Schwarze und 14% für Chinesen. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp der Patienten bestimmt werden kann.

Eine Crossover-Studie mit 40 Gesunden, 10 aus jeder CYP2C19-Metabolisierer-Gruppe (ultraschnell, schnell, intermediär, langsam), untersuchte die Pharmakokinetik und die Hemmung der Thrombozytenaggregation unter Anwendung von 300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag und 600 mg, gefolgt von 150 mg/Tag jeweils über 5 Tage (Steady state). Es wurden keine erheblichen Unterschiede in der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten und der durchschnittlichen Hemmung der Thrombozytenaggregation zwischen den Ultraschnell-, Schnell- und Intermediär-Metabolisierern beobachtet. Bei den langsamen Metabolisierern war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten im Vergleich zu schnellen Metabolisierern um 63–71% vermindert.

Durch die 300-mg-/75-mg-Dosierung wurde die Hemmung der Thrombozytenaggregation in Langsam-Metabolisierern mit einer durchschnittlichen Inhibition der Plättchenaggregation (IPA; 5 µM ADP) von 24% (24 Stunden) und 37% (Tag 5) vermindert, im Vergleich zu einer durchschnittlichen IPA von 39% (24 Stunden) und 58% (Tag 5) bei schnellen Metabolisierern und 37% (24 Stunden) und 60% (Tag 5) bei intermediären Metabolisierern. Wenn langsame Metabolisierer 600 mg/150 mg erhielten, war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel größer als mit der 300-mg-/75-mg-Dosierung. Außerdem betrug die IPA 32% (24 Stunden) und 61% (Tag 5) und war damit höher als bei langsamen Metabolisierern, die die 300-mg-/75-mg-Dosierung erhielten und vergleichbar mit den anderen CYP2C19-Metabolisierer-Gruppen, die die 300 mg/75 mg-Dosierung erhielten. Eine geeignete Dosierung für diese Patientenpopulation wurde noch nicht in klinischen Ergebnisstudien ermittelt.

In Übereinstimmung mit den oben genannten Ergebnissen konnte in einer Meta-Analyse von 6 Studien mit 335 Clopidogrel-behandelten Patienten im *Steady State* gezeigt werden, dass die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um 28% bei Intermediär-Metabolisierern und um 72% bei Langsam-Metabolisierern reduziert war, während die Hemmung der Thrombozytenaggregation (5 µM ADP) mit Unterschieden in der IPA (Inhibition der Plättchenaggregation) von 5,9% bzw. 21,4% im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern reduziert war.

Der Einfluss des CYP2C19-Genotyps auf den klinischen Nutzen für Patienten, die mit Clopidogrel behandelt werden, wurde in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien nicht untersucht. Es gab jedoch etliche retrospektive Auswertungen, die die

sen Effekt in Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, untersucht haben und für die Genotypisierungen vorliegen: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477) und ACTIVEA (n = 601), sowie etliche veröffentlichte Kohortenstudien.

In der TRITON-TIMI 38 und 3 Kohortenstudien (Collet, Sibbing, Giusti) hatte eine kombinierte Gruppe von Patienten mit entweder Intermediär- oder Langsam-Metabolisierer-Status eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) oder Stentthrombosen im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern.

In der CHARISMA und einer Kohortenstudie (Simon) wurde eine erhöhte Ereignisrate nur bei den Langsam-Metabolisierern im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern beobachtet.

In der CURE, CLARITY, ACTIVE-A und einer Kohortenstudie (Trenk) konnte keine erhöhte Ereignisrate anhand des Metabolisierungsstatus festgestellt werden.

Keine dieser Studien hatte einen angemessenen Umfang, um Unterschiede in Bezug auf das klinische Ergebnis bei langsamen Metabolisierern festzustellen.

Spezielle Populationen

Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel ist in diesen speziellen Populationen nicht bekannt.

Niereninsuffizienz

Nach wiederholter Clopidogrel-Gabe von 75 mg/Tag bei Personen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance von 5 bis 15 ml/min), war die Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation geringer (25%) als bei Personen mit normaler Nierenfunktion, jedoch war die Verlängerung der Blutungszeit ähnlich wie bei Personen mit normaler Nierenfunktion, die 75 mg Clopidogrel pro Tag erhielten. Außerdem war die Verträglichkeit bei allen Patienten gut.

Leberfunktionsstörung

Nach wiederholter Gabe von 75 mg Clopidogrel pro Tag über 10 Tage bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation vergleichbar mit der, die bei gesunden Patienten beobachtet worden ist. Die mittlere Verlängerung der Blutungszeiten war auch in beiden Gruppen ähnlich.

Rasse

Die Prävalenz von CYP2C19-Allelen, die eine mittelstarke oder schwache CYP2C19-Metabolisierung hervorrufen, ist unterschiedlich in Abhängigkeit von Rasse/Ethnie (siehe unter: Pharmakogenetik).

In der Literatur sind nur begrenzte Daten asiatischer Populationen verfügbar, um die klinischen Auswirkungen der CYP Genotypen auf die klinischen Ergebnisse zu bewerten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien an Ratten und Pavianen wurden am häufigsten Veränderungen der Leberwerte beobachtet. Diese traten nach einer mindestens 25-fachen Überdosierung auf (im Vergleich zu der beim

Menschen eingesetzten Tagesdosis von 75 mg) und sind auf eine Beeinflussung der metabolischen Leberenzyme zurückzuführen. Kein Effekt auf die metabolisierenden Leberenzyme wurde bei Menschen beobachtet, die Clopidogrel in der therapeutischen Dosis erhielten.

In sehr hohen Dosen wurde sowohl bei der Ratte als auch beim Pavian eine schlechte Magenverträglichkeit beobachtet (Gastritis, Magenschleimhauterosionen und/oder Erbrechen).

Mäuse erhielten 78 Wochen und Ratten 104 Wochen Dosen bis zu 77 mg/kg pro Tag (dies entspricht einer mindestens 25-fachen Exposition im Vergleich zu Menschen, die die therapeutische Dosis von 75 mg/Tag erhalten). Dabei zeigte sich kein Hinweis auf eine karzinogene Wirkung.

Clopidogrel wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf Genotoxizität untersucht und zeigte keine genotoxischen Effekte.

Clopidogrel hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten, und es zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen eine teratogene Wirkung. Bei lactierenden Ratten wurde unter Clopidogrel eine leicht verzögerte Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Spezifische pharmakokinetische Studien mit radioaktiv markiertem Clopidogrel haben gezeigt, dass die Substanz selbst sowie ihre Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Deshalb kann ein direkter Effekt (leichte Toxizität) oder ein indirekter Effekt (Geschmacksbeeinträchtigung) nicht ausgeschlossen werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais), Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich].
Tablettenüberzug: Carnaubawachs, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Triacetin, Titaniumdioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 28 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

75304.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
24.08.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11.08.2015

10. Stand der Information

September 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin