



Clpidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clpidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clpidogrel (als Hydrogensulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 191,375 mg Lactose und 4 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Clpidogrel HEC Pharm Filmtabletten sind rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „LII“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundäre Prävention von atherothrombotischen Ereignissen

Clpidogrel ist indiziert bei:

- Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, bei denen nach einer perkutanen Koronarintervention eine Stent-Implantation durchgeführt wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
- Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, die für eine thrombolytische Therapie geeignet sind.

Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, die mindestens einen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse haben, für die eine Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) nicht infrage kommt und die ein geringes Blutungsrisiko haben, ist Clpidogrel in Kombination mit ASS zur Vorbeugung von atherothrombotischen und thromboembolischen Ereignissen, einschließlich Schlaganfall, indiziert.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

- Erwachsene und ältere Patienten

Es werden einmal 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 Behandlung mit Clopidogrel sollte mit einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann langfristig mit einmal täglich 75 mg fortgesetzt werden (in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) 75 mg-325 mg täglich). Da höhere ASS-Dosen mit einem höheren Blutungsrisiko in Verbindung gebracht wurden, sollte die ASS-Dosis nicht höher als 100 mg sein. Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt ermittelt worden. Daten aus klinischen Studien belegen eine Anwendung für die Dauer von bis zu 12 Monaten, wobei der bestmögliche Nutzen bei 3 Monaten festgestellt wurde (siehe Abschnitt 5.1).
- Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung: Clopidogrel sollte einmal täglich in einer Dosis von 75 mg nach einer einmaligen Aufsättigung (Loading dose) von 300 mg in Kombination mit ASS sowie mit oder ohne Thrombolytika gegeben werden. Bei Patienten über 75 Jahren sollte die Gabe von Clopidogrel ohne Aufsättigungsdosis begonnen werden. Eine Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome begonnen und mindestens vier Wochen lang fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über einen längeren Zeitraum als vier Wochen wurde in dieser Studie nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).
- Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte Clopidogrel einmal täglich in einer Dosis von 75 mg gegeben werden. ASS (75-100 mg täglich) sollte in Kombination mit Clopidogrel begonnen und fortgesetzt werden (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 die Dosis nicht verdoppeln.

- Kinder und Jugendliche

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

- Eingeschränkte Nierenfunktion

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

- Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung

Clopidogrel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den in Abschnitt 2 genannten Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen 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 auch andere thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel sollte Clopidogrel mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die wegen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, sowie bei Patienten, die ASS, 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 thrombozytenaggregationshemmender Effekt vorübergehend unerwünscht ist, sollte Clopidogrel 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Die Patienten sollten 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 zusammen mit ASS) länger als sonst dauern könnte, bis eine Blutung zum Stillstand kommt, und dass sie dem Arzt jede ungewöhnliche Blutung (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 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

Nach akutem ischämischem Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

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 Hemmung der 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 bezüglich einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2).

CYP2C8-Substrate

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

Kreuzreaktionen unter 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 schwache bis schwere allergische Reaktionen, wie z. B. Hautausschlag, Angioödem oder hämatologische Kreuzreaktionen, wie z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie, verursachen. Bei Patienten, die bereits eine allergische Reaktion und/oder eine hämatologische Reaktion gegen ein anderes Thienopyridin gezeigt haben, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung der gleichen oder einer anderen Reaktion bestehen. Eine Überwachung von Patienten mit bekannter Allergie gegen Thienopyridine auf Zeichen einer Überempfindlichkeit wird angeraten.

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

Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Clopidogrel HEC Pharm enthält hydriertes Rizinusöl, welches Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

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).



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Orale Antikoagulanzen: Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulanzen 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-Langzeittherapie 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 (ASS): ASS hatte keinen Einfluss auf die Clopidogrel-vermittelte Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Clopidogrel führte dagegen zu einer Potenzierung der Wirkung von ASS auf die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Die gleichzeitige Gabe von zweimal täglich 500 mg ASS 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. Deshalb sollte eine Kombinationstherapie nur mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Clopidogrel und ASS wurden jedoch bis zu ein Jahr lang zusammen verabreicht (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 Acetylsalicylsäure, 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 fibrinspezifisch) 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 ASS (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR: In einer klinischen Studie mit 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 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 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.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Protonenpumpen-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 Plasmakonzentrationen 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 Antazida, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

Geboosterte antiretrovirale Therapie (ART): Eine signifikant niedrigere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel und eine reduzierte Thrombozytenhemmung wurden bei HIV-infizierten Patienten beobachtet, die mit durch Ritonavir oder Cobicistat geboosterten antiretroviralen Therapien (ART) behandelt wurden. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse unbekannt ist, gab es spontane Berichte von HIV-infizierten Patienten, die mit geboosterten ART behandelt wurden und unter Clopidogrelbehandlung nach der Beseitigung eines Verschlusses erneut einen Verschluss oder thrombotische Ereignisse erlitten. Die Exposition gegenüber Clopidogrel und eine durchschnittliche Thrombozytenhemmung können durch eine gleichzeitige Anwendung von Ritonavir herabgesetzt werden. Daher sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel mit geboosterten ART- abgeraten werden.

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 Östrogen 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 Repaglinidexposition bei Probanden. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass die gesteigerte Repaglinidexposition auf einer Inhibition von CYP2C8 durch den glucuronidierten Metaboliten von Clopidogrel beruht. Aufgrund des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

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, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, 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/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clopidogrel in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben einen Übertritt von Clopidogrel in die Muttermilch gezeigt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte während der Clopidogrel-Therapie 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 das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Anwendung von Clopidogrel ist in klinischen Studien mit mehr als 44.000 Patienten bewertet worden, von denen mehr als 12.000 Patienten über ein Jahr oder länger untersucht wurden. 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, COMMIT und ACTIVE-A-Studien 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 ASS behandelt wurden, 9,3%. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe und in der ASS-Gruppe vergleichbar.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

In der CURE-Studie wurden nach der Einnahme von Clopidogrel plus ASS innerhalb von 7 Tagen nach einer koronaren Bypass-Operation bei Patienten, die die Therapie mehr als fünf Tage vor der Operation eingestellt hatten, keine zusätzlichen schweren Blutungen festgestellt. Bei Patienten, die die Einnahme innerhalb von fünf Tagen vor der Bypass-Operation beibehalten hatten, betrug die Blutungsrate 9,6% für Clopidogrel plus ASS und 6,3% für Placebo plus ASS.

In der CLARITY-Studie zeigte sich insgesamt ein Anstieg der Blutungen in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe gegenüber der Placebo- plus ASS-Gruppe.

Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in beiden Gruppen ähnlich. Dies war bei allen Untergruppen von Patienten, die nach Basiseigenschaften definiert wurden und je nach Art der Fibrinolyse- oder Heparintherapie konsistent.

In der COMMIT-Studie war der Gesamtanteil an nicht-zerebralen schweren Blutungen oder zerebralen Blutungen niedrig und in beiden Gruppen ähnlich.

In der ACTIVE-A-Studie war der Anteil an schweren Blutungen in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe höher als in der Placebo- plus ASS-Gruppe (6,7% gegenüber 4,3%). In beiden Gruppen waren die schweren Blutungen überwiegend extracraniellen Ursprungs (5,3% in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe; 3,5% in der Placebo- plus ASS-Gruppe), überwiegend im gastrointestinalen Trakt (3,5% gegenüber 1,8%). Es gab eine höhere Rate an intrakraniellen Blutungen in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe verglichen zur Placebo- plus ASS-Gruppe (1,4% bzw. 0,8%). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl tödlicher Blutungen (1,1% in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe und 0,7% in der Placebo- plus ASS-Gruppe) und hämorrhagischer Schlaganfälle (0,8% bzw. 0,6%) zwischen den Gruppen festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		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
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom (allergische vasospastische Angina/allergischer



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

				Myokardinfarkt) im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Clopidogrel*
Erkrankungen des Immunsystems				Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittel-Überempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z. B. Ticlopidin, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)*
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/Benommenheit		Geschmacksstörungen, Ageusie
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okulär, retinal)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Gefäßerkrankungen	Hämatome			schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutungen), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonie, eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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, Colitis (einschließlich ulceröser und lymphozytärer Colitis), Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				akutes Leberversagen, Hepatitis, Leberwerte außerhalb der Norm
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme),



Clodidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

				akut generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitäts-syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Blutungen im Muskel- bzw. Skelettbereich (Hämarthrose), Arthritis, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		Glomerulonephritis, Anstieg des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutung an Punktionsstellen			Fieber
Untersuchungen		Blutungszeit verlängert, Neutrophilenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert		

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

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

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

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



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Clopidogrel ist ein Prodrug und 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 (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 wurde in 5 doppelblinden Studien mit mehr als 88.000 Patienten untersucht: die CAPRIE-Studie (Vergleich von Clopidogrel und ASS) sowie die CURE-, CLARITY-, COMMIT- und ACTIVE-A-Studien, die Clopidogrel mit Placebo vergleichen, wobei beide Arzneimittel in Kombination mit ASS und einer anderen Standardtherapie verabreicht wurden.

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 ASS und wurden 1 bis 3 Jahre beobachtet. In der Herzinfarkt-Subgruppe erhielten die meisten Patienten in den ersten wenigen Tagen nach dem akuten Infarkt ASS.

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



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Vergleich zu ASS ein erneutes ischämisches Ereignis verhindert wird. Die Analyse der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel (5,8%) und ASS (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 ASS) 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 ASS (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 Jahre geringer war als der bei Patienten <75 Jahre.

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 Symptomen vorgestellt hatten. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten entweder EKG-Veränderungen, vereinbar mit einer neu aufgetretenen Ischämie, erhöhte kardiale Enzyme oder mindestens zweifach erhöhte Troponin-I oder -T-Spiegel aufweisen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Clopidogrel (300 mg einmalige Aufsättigungsdosis gefolgt von 75 mg/Tag, N=6,259) oder Placebo (N=6,303); beides wurde in Kombination mit ASS (75-325 mg einmal täglich) und anderen Standardtherapien verabreicht. Die Patienten wurden bis zu ein Jahr lang behandelt. In der CURE-Studie wurden 823 (6,6%) Patienten gleichzeitig mit einer GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonistherapie behandelt. Mehr als 90% der Patienten wurden Heparine verabreicht, und die relative Häufigkeit an Blutungen bei einer Gabe von Clopidogrel gegenüber Placebo wurde durch die gleichzeitige Heparintherapie nicht wesentlich beeinflusst.

Die Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten [Herz-Kreislauf Tod (CV), Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall] betrug 582 (9,3%) in der Clopidogrel-Gruppe und 719 (11,4%) in der Placebo-Gruppe; die relative Risikoreduktion (95% CI von 10%-28%; $p=0,00009$) lag bei der Clopidogrel-Gruppe bei 20%. Die relative Risikoreduktion betrug 17%, wenn die 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 sie sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen.

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). Somit war der in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe beobachtete Nutzen über einen Behandlungszeitraum von mehr als 3 Monaten nicht zusätzlich erhöht, während das Blutungsrisiko bestehen blieb (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 GPIIb/IIIa-Inhibitoren (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



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarktinzidenz (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 relative Risikoreduktion (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 (wie z.B. Heparin/LMWH, GPIIb/IIIa-Antagonisten, lipidsenkende Arzneimittel, Beta-Blocker und ACE-Hemmer). Die Wirksamkeit von Clopidogrel war unabhängig von der ASS-Dosis (einmal täglich 75-325 mg).

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

In die CLARITY-Studie wurden 3.491 Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Beginn eines ST-Hebungsinfarkts und geplanter thrombolytischer Therapie eingeschlossen. Die Patienten erhielten Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75 mg pro Tag, n = 1.752) oder Placebo (n=1.739), beide in Kombination mit ASS (150 bis 325 mg als Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75 mg bis 162 mg pro 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 infarktbezogenen 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 \geq 65 Jahre bei 29,2%. Insgesamt erhielten 99,7% der Patienten Fibrinolytika (fibrinspezifisch: 68,7%, nicht fibrinspezifisch: 31,1%), 89,5% Heparin, 78,7% Beta-Blocker, 54,7% ACE-Hemmer und 63% Statine.

Fünfzehn Prozent (15,0%) der Patienten in der Gruppe unter Clopidogrel und 21,7% in der Gruppe mit Placebo erreichten den primären Endpunkt. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,7% 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 infarkt-bezogener 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 x 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 pro Tag, n = 22.961) oder Placebo (n=22.891) in Kombination mit ASS (162 mg pro Tag) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung.



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Die co-primären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache bzw. das erste Auftreten eines Reinfarktes oder eines Schlaganfalls oder der Tod. 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.

Die Therapie mit Clopidogrel senkte signifikant das relative Risiko für Tod jeglicher Ursache um 7% ($p = 0,029$) und das relative Risiko der Kombination aus Reinfarkt, Schlaganfall oder 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.

Vorhofflimmern

In die ACTIVE-W- und ACTIVE-A-Studien, gesonderte Prüfungen innerhalb des ACTIVE-Programms, wurden Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) aufgenommen, die mindestens einen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse aufwiesen. Auf der Grundlage der Einschlusskriterien schlossen Ärzte Patienten in die ACTIVE-W-Studie ein, wenn diese Kandidaten für eine Therapie mit Vitamin K-Antagonisten (VKA, wie z.B. Warfarin) waren. In die ACTIVE-A-Studie wurden Patienten aufgenommen, die keine VKA-Therapie erhalten konnten, weil sie ungeeignet waren oder die Therapie ablehnten.

Die ACTIVE-W-Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten wirksamer war als mit Clopidogrel und ASS.

Die ACTIVE-A-Studie ($n = 7.554$) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Studie, die Clopidogrel 75 mg/Tag + ASS ($n = 3.772$) mit Placebo + ASS ($n = 3.782$) verglichen hat. Die empfohlene ASS-Dosis betrug 75 bis 100 mg/Tag. Die Patienten wurden bis zu fünf Jahre lang behandelt.

Patienten, die im ACTIVE-Programm randomisiert wurden, zeichneten sich durch nachgewiesenes Vorhofflimmern aus, d.h. entweder permanentes VHF oder wenigstens zwei Episoden von intermittierendem VHF in den letzten sechs Monaten und wenigstens einen der folgenden Risikofaktoren: Alter ≥ 75 Jahre oder Alter zwischen 55 und 74 Jahren und entweder Diabetes mellitus, der eine medikamentöse Therapie erfordert, einen bereits nachgewiesenen Myokardinfarkt oder eine bekannte koronare Herzkrankheit, behandelte systemische Bluthochdruck, vorheriger Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA), oder nicht zerebraler systemischer Embolus, linksventrikuläre Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 45\%$; oder eine nachgewiesene periphere Verschlusskrankheit. Der mittlere CHADS₂-Score betrug 2,0 (Bereich 0 - 6).

Die wichtigen Ausschlusskriterien für Patienten waren peptisches Ulkus innerhalb der vorangegangenen 6 Monate, frühere intrazerebrale Blutungen, signifikante Thrombozytopenie (Plättchenzahl $< 50 \times 10^9/l$), Bedarf an Clopidogrel oder einem oralen Antikoagulans (OAC), oder Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe.

Dreiundsiebzig Prozent (73%) der in der ACTIVE-A-Studie eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund der ärztlichen Einschätzung, einer unzuverlässigen INR-Kontrolle („International Normalized Ratio“), der Neigung zu Stürzen und Schädeltraumen oder eines spezifischen Blutungsrisikos keine VKA einnehmen; bei 26% der Patienten gründete sich die ärztliche Entscheidung auf der Ablehnung der Patienten, VKA einzunehmen.

Der Anteil an Frauen in der Patientengruppe lag bei 41,8%. Das Durchschnittsalter betrug 71 Jahre, 41,6% der Patienten waren ≥ 75 Jahre. Insgesamt 23,0% der Patienten erhielten Antiarrhythmika, 52,1% Beta-Blocker, 54,6% ACE-Hemmer und 25,4% Statine.

Die Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (Zeitpunkt des ersten Auftretens von Schlaganfall, MI, nicht zerebraler systemischer Embolie oder vaskulär bedingtem Tod), lag bei 832 (22,1%) in der Clopidogrel- plus ASS-Gruppe und bei 924 (24,4%) in der Placebo- plus ASS-Gruppe (relative



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

Risikoreduktion 11,1%; 95% CI von 2,4% bis 19,1%; $p = 0,013$), vor allem durch die reduzierte Häufigkeit von Schlaganfällen. Schlaganfälle traten bei 296 Patienten (7,8%) auf, die Clopidogrel plus ASS erhielten, und bei 408 Patienten (10,8%), die Placebo plus ASS erhielten (relative Risikoreduktion 28,4%; 95 CI von 6,8 bis 38,3; $p = 0,00001$).

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 vergleichbar ist mit der bei Erwachsenen, die täglich Clopidogrel 75 mg 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 wurde 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



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

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. Die 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 Aufsättigungsdosis 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 ¹⁴C-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 10 thrombozytenaggregationshemmende Effekt (gemessen mit Ex-vivo-Thrombozytenaggregationsassays) unterscheiden sich in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp.

Das CYP2C19*1-Allel korrespondiert mit voll funktionsfähigem Metabolismus, während die CYP2C19*2- und CYP2C19*3-Allele mit einem nicht funktionsfähigen 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 Allele, 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 des 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 μ M 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-



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

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 diesen Effekt in Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, untersucht haben und für die Genotypisierungen vorliegen: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477) und ACTIVE- A (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 Patientengruppen

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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



Clopidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

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 Dosierungen wurde sowohl bei der Ratte als auch beim Pavian eine schlechte Magenverträglichkeit von Clopidogrel 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 laktierenden 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:

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5.0 -16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Hydriertes Rizinusöl
Dimeticon (100 mPa.s)

Tablettenüberzug:

Instacoat universal Pink A05G30176
bestehend aus:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid(E171)
Eisen(III)-oxid(E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



Clpidogrel HEC Pharm 75 mg Filmtabletten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: OPA (Orientiertes Polyamid)/Aluminium/PVC und Aluminiumfolie in einer Faltschachtel.
Packungsgröße: 28, 50 oder 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

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202191.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

04/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig