



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Clopidogrel HEXAL plus ASS, 75 mg/  
100 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 83,6 mg Lactose und 9,0 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Hellrosafarbene, runde Filmtablette

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Clopidogrel HEXAL plus ASS ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die bereits Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. Clopidogrel HEXAL plus ASS ist eine fixe Kombination zur Erhaltungstherapie bei:

- *Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei 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
  - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt
- *Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall, bei Vorhofflimmern:*
  - bei Patienten, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine Vitamin-K-Antagonisten (VKA)-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Erwachsene und ältere Patienten

Clopidogrel HEXAL plus ASS sollte einmal täglich, in Form einer Filmtablette, die

75 mg Clopidogrel und 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) enthält, gegeben werden.

Nach Einleitung der Behandlung mit getrennter Gabe von Clopidogrel und ASS wird Clopidogrel HEXAL plus ASS zur Erhaltungstherapie eingesetzt.

- bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom
  - *bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt):*  
Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben. Klinische Studiendaten belegen eine Anwendung bis zu 12 Monaten, und der maximale Nutzen wurde nach 3 Monaten gesehen (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die Anwendung von Clopidogrel HEXAL plus ASS beendet wird, können die Patienten möglicherweise von der Weiterbehandlung mit einem einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer profitieren.
  - *bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung:*  
Die Therapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens 4 Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über 4 Wochen hinaus wurde unter diesen Bedingungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die Anwendung von Clopidogrel HEXAL plus ASS beendet wird, können die Patienten möglicherweise von der Weiterbehandlung mit einem einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer profitieren.
- bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen (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 HEXAL plus ASS sollte bei Kindern nicht angewendet werden, da Bedenken zur Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Clopidogrel HEXAL plus ASS darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb

sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Clopidogrel HEXAL plus ASS darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die eine hämorrhagische Diathese aufweisen können, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Clopidogrel HEXAL plus ASS kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leberfunktionsstörung
- akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakranielle Blutungen

Aufgrund der enthaltenen Acetylsalicylsäure (ASS) ist die Anwendung außerdem kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen nicht steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR) und bei Patienten mit Asthma, kombiniert mit Rhinitis und Nasenpolypen. Patienten mit vorbestehender Mastozytose, bei denen die Anwendung von ASS schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich Kreislaufschock mit Hitzegefühl, Hypotonie, Tachykardie und Erbrechen) induzieren kann
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6)

**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). Als dual wirkendes thrombozytenaggregationshemmendes Arzneimittel sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die wegen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, sowie bei Patienten, die andere NSAR, einschließ-



lich COX-2-Inhibitoren, Heparin, Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Thrombolytika 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 HEXAL plus ASS mit oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten ihre Ärzte und Zahnärzte informieren, dass sie Clopidogrel HEXAL plus ASS einnehmen, wenn eine Operation geplant wird und bevor irgendwelche neuen Arzneimittel eingenommen werden. Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation geplant wird, sollte die Notwendigkeit einer dualen plättchenhemmenden Therapie überdacht und die Anwendung eines einzelnen Thrombozytenaggregationshemmers erwogen werden. Wenn die Patienten die antithrombotische Behandlung vorübergehend einstellen müssen, sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Clopidogrel HEXAL plus ASS verlängert die Blutungszeit und sollte bei Patienten mit zu Blutungen neigenden Läsionen (besonders gastrointestinal und intraokulär) mit Vorsicht angewandt werden.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass es bei Einnahme von Clopidogrel HEXAL plus 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. Sie 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 be-

richtet. 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.

**Kurz zurückliegende transitorisch ischämische Attacke oder Schlaganfall**

Bei Patienten mit kurz zurückliegender transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall, die ein hohes Rezidivrisiko für ischämische Ereignisse aufweisen, zeigte sich, dass die kombinierte Gabe von Clopidogrel und ASS zu einem vermehrten Auftreten schwerer Blutungen führt. Daher sollte außerhalb klinischer Zustände, in denen der Nutzen der Kombination gezeigt wurde, diese nur mit Vorsicht angewandt werden.

**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, 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. Thrombo-

zytopenie 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.

**Vorsicht erforderlich aufgrund der enthaltenen ASS**

- bei Patienten mit bekannten asthmatischen oder allergischen Störungen, da sie ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen haben
- bei Patienten mit Gicht, da niedrige Dosen von ASS die Harnsäurespiegel erhöhen können
- bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-)Mangel muss dieses Arzneimittel aufgrund des Risikos einer Hämolyse unter engmaschiger ärztlicher Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8.)
- Alkohol kann das Risiko für gastrointestinale Schäden erhöhen, wenn er in Kombination mit ASS eingenommen wird. Patienten sollten bezüglich des Risikos für Blutungen und gastrointestinale Schädigung bei Einnahme von Clopidogrel und ASS mit Alkohol aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere im Fall eines chronischen oder starken Alkoholkonsums (siehe Abschnitt 4.5).

**Gastrointestinal (GI)**

Clopidogrel HEXAL plus ASS sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren oder Magen-Darm-Blutungen in der Anamnese sowie bei Patienten mit leichteren GI-Beschwerden des oberen Gastrointestinaltrakts, da diese durch Magen-Darm-Geschwüre verursacht sein können, welche Magen-Darm-Blutungen auslösen können. GI-Nebenwirkungen wie Magenschmerzen, Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen und GI-Blutungen können auftreten. Leichtere Beschwerden im GI-Trakt, wie Dyspepsie, sind häufig und können jederzeit während der Therapie auftreten. Der behandelnde Arzt sollte stets auf Anzeichen für Magengeschwüre oder GI-Blutungen achten, selbst ohne entsprechende Hinweise in der Anamnese. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von GI-Nebenwirkungen und die im Falle des Auftretens nötigen Maßnahmen aufgeklärt werden. (Siehe Abschnitt 4.8.)

**Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern unter 18 Jahren besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen ASS und dem Reye-Syndrom. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche Krankheit.



**Beeinträchtigung der Nierenfunktion**

Clopidogrel HEXAL plus ASS darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist begrenzt. Deshalb sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

**Beeinträchtigung der Leberfunktion**

Clopidogrel HEXAL plus ASS darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit mittelschwerer hepatischer Erkrankung, die eine hämorrhagische Diathese aufweisen können, ist begrenzt. Deshalb sollte Clopidogrel HEXAL plus ASS bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

**Sonstige Bestandteile**

Clopidogrel HEXAL plus ASS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält auch hydriertes Rizinusöl, welches Magenverstimmungen und Diarrhö 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)

**Orale Antikoagulanzen**

Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel HEXAL plus ASS mit 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-Antagonisten**

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

**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 HEXAL plus ASS 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 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). Die Unbedenklichkeit einer Gabe von Clopidogrel plus ASS mit anderen thrombolytischen Substanzen wurde nicht formal bestimmt und sollte daher mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

**NSAR**

In einer klinischen Studie mit Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel und Naproxen zu einem vermehrten okkulten gastrointestinalen Blutverlust. Demnach wird die gleichzeitige Gabe von NSAR, einschließlich COX-2-Inhibitoren, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.1).

**Metamizol**

Metamizol kann die Wirkung von ASS auf die Blutplättchenaggregation verringern, wenn es gleichzeitig eingenommen wird. Daher sollte diese Kombination bei Patienten, die niedrig dosierte ASS zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

**SSRI**

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

**Gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit Clopidogrel**

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 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.

**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 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 daraufhin, dass Clopidogrel zusammen mit Pantoprazol angewendet werden kann.

Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H<sub>2</sub>-Blocker oder Antazida, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

**Andere Arzneimittel**

Es wurden zahlreiche weitere klinische Studien mit Clopidogrel und anderen gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln durchgeführt, um mögliche pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen zu untersuchen. Es wurden keine klinisch relevanten 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 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).

**Gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel mit ASS**

Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln wurden berichtet:

*Urikosurika (Benzbromaron, Probenecid, Sulfinpyrazon)*

Vorsicht ist geboten, da ASS mit Harnsäure um die aktive Elimination konkurrieren und so die Wirkung von Urikosurika inhibieren kann.

*Methotrexat*

Aufgrund der enthaltenen ASS sollte Methotrexat in Dosierungen über 20 mg/Woche nur mit Vorsicht gleichzeitig mit

Clopidogrel HEXAL plus ASS gegeben werden, da ASS die renale Clearance von Methotrexat herabsetzen kann. Dies kann zu toxischen Effekten auf das Knochenmark führen.

*Tenofovir*

Eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und NSAR kann das Risiko eines Nierenversagens erhöhen.

*Valproinsäure*

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten und Valproinsäure kann zu einer geringeren Proteinbindung der Valproinsäure sowie einer Inhibition des Valproinsäure-Metabolismus führen mit der Folge erhöhter Serumspiegel bezüglich totaler und freier Valproinsäure.

*Varizellen-Impfstoff*

Es wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von 6 Wochen nach einer Varizellenimpfung keine Salicylate erhalten. Nach Anwendung von Salicylaten während einer Varizelleninfektion traten Fälle des Reye-Syndroms auf (siehe Abschnitt 4.4).

*Acetazolamid*

Vorsicht ist geboten bei einer gleichzeitigen Anwendung von Salicylaten mit Acetazolamid, da ein erhöhtes Risiko für eine metabolische Azidose besteht.

**Andere Wechselwirkungen mit ASS**

Für die folgenden Arzneimittel wurden Wechselwirkungen mit ASS in höheren (antiinflammatorischen) Dosierungen berichtet: Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Phenytoin, Betablocker, Diuretika und orale Antidiabetika.

*Alkohol*

Alkohol kann das Risiko für gastrointestinale Schäden erhöhen, wenn er mit ASS eingenommen wird. Patienten sollten bezüglich des Risikos für Blutungen und gastrointestinale Schädigung bei Einnahme von Clopidogrel und ASS mit Alkohol aufgeklärt werden. Dies gilt insbesondere im Fall eines chronischen oder starken Alkoholkonsums (siehe Abschnitt 4.4).

**Andere Wechselwirkungen mit Clopidogrel und ASS**

Bei über 30.000 Patienten, die in klinischen Studien Clopidogrel in Kombination mit ASS in Erhaltungsdosen bis zu 325 mg gleichzeitig mit einer Reihe anderer Arzneimittel einnahmen, wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten, Cholesterinsenker, Koronar-Vasodilatoren, Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antiepileptika und

GP-IIb/IIIa-Antagonisten, zeigten sich keine Hinweise auf klinisch relevante unerwünschte Wechselwirkungen.

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 plus ASS durchgeführt worden sind.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine klinischen Daten über die Einnahme von Clopidogrel plus ASS während der Schwangerschaft vor. Clopidogrel HEXAL plus ASS sollte im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Clopidogrel/ASS. Wegen des Gehalts von ASS ist Clopidogrel HEXAL plus ASS im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert.

Clopidogrel:

Da keine klinischen Daten zur Exposition gegenüber Clopidogrel während der Schwangerschaft vorliegen, soll als Vorsichtsmaßnahme Clopidogrel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

ASS:

Niedrige Dosierung (bis zu 100 mg/Tag): Klinische Studien zeigen, dass Dosen bis zu 100 mg/Tag bei Anwendungsbeschränkung auf die Geburtshilfe, die ein spezielles Monitoring erfordert, sicher erscheinen.

Dosierungen von 100-500 mg/Tag:

Es gibt nur unzureichende Erfahrungen zum Einsatz von Dosen über 100 mg bis zu 500 mg/Tag. Deshalb gelten für diesen Dosisbereich die unten stehenden Empfehlungen für Dosierungen von 500 mg/Tag und mehr.

Dosierungen von 500 mg/Tag und mehr:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten, Missbildungen des Herzens und Gastroschisis nach dem Gebrauch eines Prostaglandinsynthesehemmers in der frühen Schwangerschaft. Das Risiko für kardiovaskuläre



re Fehlbildungen war von unter 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Vermutlich steigt das Risiko mit der Dosis und der Behandlungsdauer an. Bei Tieren führte die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bis zur 24. Woche der Amenorrhö (5. Schwangerschaftsmonat) sollte ASS nicht gegeben werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Wenn ASS von einer konzeptionswilligen Frau oder bis zur 24. Woche der Amenorrhö (5. Schwangerschaftsmonat) eingenommen wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Anwendungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Vom Beginn des sechsten Schwangerschaftsmonats an können alle Prostaglandinsynthesehemmer das Risiko erhöhen

- beim Feten für
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonalem Hochdruck),
  - renale Dysfunktion, die zu einem Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann;
- am Ende der Schwangerschaft bei der Mutter und dem Neugeborenen für
  - möglicherweise verlängerte Blutungszeiten, einen aggregations-

hemmenden Effekt, der sogar bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann,

- Hemmung der Uteruskontraktion, was zu einer Verzögerung oder Verlängerung der Geburt führen kann.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Clopidogrel in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben den Übergang von Clopidogrel in die Muttermilch gezeigt. Von ASS ist bekannt, dass sie in begrenztem Umfang in die menschliche Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Clopidogrel HEXAL plus ASS sollte nicht gestillt werden.

**Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Fertilität für Clopidogrel plus ASS vor. In Tierstudien konnte nicht nachgewiesen werden, dass Clopidogrel die Fertilität beeinträchtigt. Es ist nicht bekannt, ob der ASS-Anteil in Clopidogrel HEXAL plus ASS die Fertilität beeinflusst.

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

Clopidogrel HEXAL plus ASS hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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, von denen über 30.000 Patienten mit Clopidogrel plus ASS und mehr als 12.000 Patienten für ein Jahr oder länger behandelt 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 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.

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, Häufigkeit nicht bekannt*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie	Neutropenie, einschließlich schwerer Neutropenie	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) (siehe Abschnitt 4.4), Knochenmarksversagen*, aplastische Anämie, Panzytopenie, Bizytopenie*, Agranulozytose, schwere Thrombozytopenie, erworbene Hämophilie A, Granulozytopenie, Anämie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)-Mangel* (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch ASS*
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktischer Schock*, Serumkrankheit, anaphylaktoide Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittel-Überempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z. B. Ticlopidin, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)**, Verschlimmerung allergischer Symptome bei Nahrungsmittelallergie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypoglykämie*, Gicht* (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei älteren Patienten), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindelgefühl		Geschmacksstörungen

\* Angaben zu ASS aus publizierten Informationen mit Häufigkeit „nicht bekannt“.

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



Fortsetzung der Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, Häufigkeit nicht bekannt*
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okulär, retinal)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	Hörverlust*, Tinnitus*
Gefäßerkrankungen	Hämatome			schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis (einschließlich Purpura Schönlein-Henoch*), Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutung), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonitis, nicht kardiogenes Lungenödem bei chronischer Anwendung und im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion auf ASS*, eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinalblutungen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dyspepsie	Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Gastritis, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz	retroperitoneale Blutungen	gastrointestinale und retroperitoneale Blutungen mit tödlichem Ausgang, Pankreatitis, Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagitis, Ösophagusulzera, Perforation, erosive Gastritis, erosive Duodenitis, gastroduodenale Ulzerationen/Perforationen)*, Erkrankungen des unteren Gastro-intestinaltrakts (Dünndarm-[Jejunum und Ileum] und Dickdarm-[Kolon und Rektum] Ulzera, Kolitis und intestinale Perforation)*, Symptome im oberen Gastrointestinaltrakt* wie Gastralgie (siehe Abschnitt 4.4), diese auf ASS bezogenen GI-Reaktionen können mit Blutungen verbunden sein oder nicht und können bei jeder Dosierung von ASS auftreten sowie bei Patienten mit oder ohne Warnsymptome oder schwerwiegender GI-Ereignisse in der Vorgeschichte*. Colitis (einschließlich ulzeröser und lymphozytärer Colitis), Stomatitis, akute Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch ASS*
Leber- und Gallenerkrankungen				akutes Leberversagen, Leberschädigung, hauptsächlich hepatozellulär*, Hepatitis, Erhöhung der Leberenzyme*, Leberwerte außerhalb der Norm, chronische Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	blaue Flecken	Ausschlag, Pruritus, Hautblutungen (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, akut generalisiertes pustulöses Exanthem [AGEP]), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöser oder exfoliativer Hautausschlag, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus, fixes Exanthem*
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		Nierenversagen*, akute Nierenfunktionseinschränkung (insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung, Herzdekompensation, nephrotischem Syndrom oder gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika)*, Glomerulonephritis, Kreatinin im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutungen an Einstichstellen			Fieber, Ödem*
Untersuchungen		Blutungszeit verlängert, Neutrophilenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert		

\* Angaben zu ASS aus publizierten Informationen mit Häufigkeit „nicht bekannt“.

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



In der CURE-Studie gab es keine zusätzlichen schweren Blutungen unter Clopidogrel plus ASS 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 ASS gegenüber 6,3 % für Placebo plus ASS.

In der CLARITY-Studie war die Blutungsrate unter Clopidogrel plus ASS gegenüber Placebo plus ASS 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.

In der ACTIVE-A-Studie war die Rate schwerer Blutungen in der Clopidogrel + ASS-Gruppe höher als in der Placebo + ASS-Gruppe (6,7 % vs. 4,3 %). Schwere Blutungen waren in beiden Gruppen hauptsächlich extrakraniellen Ursprungs (Clopidogrel + ASS-Gruppe: 5,3%; Placebo + ASS-Gruppe: 3,5 %), vor allem aus dem Gastrointestinaltrakt (3,5 % vs. 1,8 %). Es traten deutlich mehr intrakranielle Blutungen in der mit Clopidogrel+ASS behandelten Gruppe im Vergleich zu der Placebo + ASS-Gruppe auf (1,4 % bzw. 0,8 %). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Rate tödlicher Blutungen (Clopidogrel + ASS-Gruppe: 1,1%; Placebo + ASS-Gruppe: 0,7 %) und hämorrhagischer Schlaganfälle (0,8 % bzw. 0,6 %).

**Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen, die mit Clopidogrel allein, mit ASS allein\* oder mit Clopidogrel in Kombination mit ASS entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Konventionen: 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 Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle Seite 5 und 6.

**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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Clopidogrel: Eine Clopidogrel-Überdosis kann zu verlängerter Blutungszeit und nachfolgenden 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.

ASS: Folgende Symptome sind Ausdruck einer mäßigen Intoxikation: Schwindel/Benommenheit, Kopfschmerzen, Tinnitus, Verwirrtheit und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen).

Bei schwerer Intoxikation treten ernst zu nehmende Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts auf. Initial führt eine Hyperventilation zu einer respiratorischen Alkalose. Anschließend kommt es zu einer respiratorischen Azidose als Folge des suppressiven Effekts auf das Atemzentrum. Zur metabolischen Azidose kommt es auch aufgrund des vorhandenen Salizylats. Da Kinder, Vorschulkinder und Kleinkinder oft erst in einem späten Stadium der Intoxikation vorgestellt werden, haben sie gewöhnlich bereits das Stadium der Azidose erreicht.

Weiterhin können folgende Symptome auftreten: Hyperthermie und Schwitzen, das zur Dehydrierung führt, Ruhelosigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen und Hypoglykämie. Eine Dämpfung des Nervensystems kann zum Koma, Kreislaufkollaps und Atemstillstand führen. Die letale Dosis von Acetylsalicylsäure beträgt 25-30 g. Salizylatkonzentrationen im Plasma über 300 mg/l (1,67 mmol/l) deuten auf eine Intoxikation hin.

Eine Überdosierung mit einer fixen Kombination von Clopidogrel/ASS kann mit vermehrter Blutung und nachfolgenden Blutungskomplikationen aufgrund der pharmakologischen Wirkungen von Clopidogrel und ASS verbunden sein.

Nicht-kardiogene Lungenödeme können bei akuter und chronischer Überdosierung mit ASS auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn eine toxische Dosis eingenommen wurde, ist eine Krankenseinweisung erforderlich. Bei mäßiger Intoxikation kann versucht werden, Erbrechen einzuleiten; bei Misserfolg ist eine Magenspülung angezeigt. Anschließend werden Aktivkohle (Adsorptionsmittel) und Natriumsulfat (Laxativum) verabreicht. Eine Alkalisierung des Urins (250 mmol Natriumhydrogencarbonat über 3 Stunden) unter pH-Kontrolle des Urins ist angezeigt. Hämodialyse ist die bevorzugte Behandlung einer schweren Intoxikation. Andere Zeichen einer Intoxikation werden symptomatisch behandelt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC30.

**Wirkmechanismus**

Clopidogrel

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 (ADP) an dessen P2Y<sub>12</sub>-Thrombozytenrezeptor sowie die anschließende ADP-vermittelte Aktivierung des Glykoprotein-GP-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes, so dass es zur Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt. Wegen der irreversiblen Bindung bleiben die betroffenen Blutplättchen für ihre restliche Lebensdauer (7-10 Tage) beeinträchtigt; die Thrombozytenfunktion normalisiert sich entsprechend der Geschwindigkeit der Thrombozyten-Neubildung. Die Plättchenaggregation, die durch andere Agonisten als ADP induziert wird, wird ebenfalls gehemmt, weil die Verstärkung der Plättchenaktivierung durch freigesetztes ADP gehemmt wird.

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS inhibiert die Plättchenaggregation durch die irreversible Hemmung der Prostaglandin-Cyclooxygenase. Hierdurch wird die Synthese des Thromboxans A<sub>2</sub>,





welches die Plättchenaggregation und Vasokonstriktion induziert, gehemmt. Dieser Effekt hält über die gesamte Lebenszeit der Thrombozyten an.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Wiederholte Gaben von täglich 75 mg Clopidogrel 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.

Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ibuprofen bei gleichzeitiger Anwendung mit Acetylsalicylsäure die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Blutplättchenaggregation hemmen kann. In einer Studie, in der 400 mg Ibuprofen als Einzeldosis 8 Stunden vor bzw. 30 Minuten nach der Gabe eines schnell freisetzenden Acetylsalicylsäure-Präparats (81 mg) eingenommen wurde, kam es zu einer verminderten Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Bildung von Thromboxan bzw. die Blutplättchenaggregation. Jedoch lassen sich wegen der begrenzten Datenlage sowie der Unsicherheiten bei einer Extrapolation von Ex-vivo-Daten auf die klinische Situation keine sicheren Schlussfolgerungen bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Ibuprofen treffen. Bei gelegentlicher Anwendung von Ibuprofen ist eine klinisch relevante Wechselwirkung nicht wahrscheinlich.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clopidogrel plus ASS wurden in den vier Doppelblindstudien CURE, CLARITY, COMMIT und ACTIVE-A mit insgesamt über 69.000 Patienten untersucht. In den Studien wurde Clopidogrel plus ASS mit Placebo plus ASS jeweils in Kombination mit anderen Standardtherapien verglichen.

#### Akutes Koronarsyndrom

In die CURE-Studie wurden 12.562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) eingeschlossen, die sich innerhalb

von 24 Stunden nach der jüngsten Brustschmerzperiode oder ischämietypischen Beschwerden vorgestellt hatten. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten entweder EKG-Veränderungen, vereinbar mit einer neu aufgetretenen Ischämie, erhöhte Herzenzyme oder um mindestens das Zweifache des oberen Normwertes erhöhte Troponin-I- oder -T-Spiegel aufweisen. Die Patienten wurden auf Clopidogrel (300 mg Initialdosis mit anschließend täglich 75 mg Clopidogrel, n = 6.259) plus ASS (75-325 mg einmal täglich) oder Placebo plus ASS (n = 6.303) (75-325 mg ASS einmal täglich), jeweils in Kombination mit anderen Standardtherapien, randomisiert. Die Patienten wurden bis zu einem Jahr lang behandelt. In der CURE-Studie wurden 823 (6,6 %) Patienten begleitend mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt. Heparine wurden bei über 90 % der Patienten eingesetzt, und die relative Blutungsrate unter Clopidogrel plus ASS und Placebo plus ASS wurde durch die gleichzeitige Heparin-Therapie nicht signifikant beeinflusst.

Die Anzahl der Patienten, bei denen der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer [KV] Tod, Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) eintrat, betrug in der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe 582 (9,3 %) und in der Placebo-plus-ASS-Gruppe 719 (11,4 %) – eine 20 %ige Reduktion des relativen Risikos (RRR) (95 %-KI 10-28 %; p = 0,00009) zugunsten der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS. Die relative Risikoreduktion betrug 17 %, wenn die Patienten konservativ behandelt wurden, 29 %, wenn eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, und 10 %, wenn eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. Neue kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) wurden in den Studienintervallen 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 und 9-12 Monate mit einer relativen Risikoreduktion von 22 % (KI: 8,6; 33,4), von 32 % (KI: 12,8; 46,4), von 4 % (KI: -26,9; 26,7), von 6 % (KI: -33,5; 34,3) und von 14 % (KI: -31,6; 44,2) verhindert. Über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus verstärkte sich also der Nutzen, der in der mit Clopidogrel plus ASS 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 einer thrombolytischen Therapie (RRR = 43,3 %; KI: 24,3 %; 57,5 %) und an GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (RRR = 18,2 %, KI: 6,5 %; 28,3 %).

Die Anzahl der Patienten, bei denen der co-primäre Endpunkt (KV-Tod, MI,

Schlaganfall oder refraktäre Ischämie) eintrat, betrug in der Gruppe unter Clopidogrel plus ASS 1.035 (16,5 %) und in der Gruppe unter Placebo plus ASS 1.187 (18,8 %) – eine relative Risikoreduktion zugunsten der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe von 14 % (95 %-KI 6-21 %, p = 0,0005). Dieser Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarktinzidenz (287 [4,6 %] in der Gruppe unter Clopidogrel plus ASS und 363 [5,8 %] in der Gruppe unter Placebo plus ASS). Auf die Rate der Rehospitalisierungen infolge einer instabilen 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, Notwendigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen, Alter, Geschlecht etc.) erzielt wurden, entsprachen 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 (Stent-CURE), gezeigt werden, dass Clopidogrel im Vergleich zu Placebo eine signifikante relative Risikoreduktion (RRR) um 26,2 % in Bezug auf den co-primären Endpunkt (KV-Tod, MI, Schlaganfall) und eine ebenfalls signifikante RRR um 23,9 % für den zweiten co-primären Endpunkt (KV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie) erzielte. Außerdem gab das Sicherheitsprofil von Clopidogrel in dieser Subgruppe keinen Anlass zu besonderen Bedenken. Daher stehen die Ergebnisse dieser Untergruppe im Einklang mit den Ergebnissen der gesamten Studie.

Der unter Clopidogrel beobachtete Nutzen war unabhängig von anderen akuten oder langfristigen kardiovaskulären Therapien (wie z. B. Heparin/niedermolekularem Heparin, GPIIb/IIIa-Antagonisten, Lipidsenkern, Betablockern und ACE-Hemmern). Die Wirksamkeit von Clopidogrel wurde unabhängig von der ASS-Dosis (75-325 mg einmal täglich) beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung 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/Tag, n = 1.752) plus ASS oder Placebo plus ASS (n = 1.739, 150-325 mg als Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75-162 mg/Tag), eine fibrinolytische Substanz und, wo angezeigt, Heparin. Die Patienten wurden 30 Tage lang 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 koronaren Angiographie. 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 99,7 % der Patienten erhielten Fibrinolytika (fibrinspezifisch: 68,7 %, nicht fibrinspezifisch: 31,1 %), 89,5 % Heparin, 78,7 % Betablocker, 54,7 % ACE-Hemmer und 63 % Statine.

Bei fünfzehn Prozent (15,0 %) der Patienten in der Gruppe unter Clopidogrel plus ASS und bei 21,7 % in der mit ASS plus Placebo behandelten Gruppe trat der primäre Endpunkt ein. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,7 % und einer Odds-Ratio-Reduktion von 36 % zugunsten von Clopidogrel (95 %-KI: 24, 47 %;  $p < 0,001$ ), hauptsächlich aufgrund 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 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/Tag, n = 22.961) plus ASS (162 mg/Tag) oder Placebo plus ASS (162 mg/Tag, n = 22.891) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung. 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  $\geq 60$  Jahre bei 58,4 % (26 %  $\geq 70$  Jahre) und 54,5 % erhielten Fibrinolytika.

Die Therapie mit Clopidogrel plus ASS 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

Die Studien ACTIVE-W und ACTIVE-A, gesonderte Studien im Rahmen des ACTIVE-Programms, umfassten Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), die mindestens einen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse aufwiesen. Auf Grundlage der Einschlusskriterien wurden die Patienten in die ACTIVE-W aufgenommen, wenn sie für eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA, wie beispielsweise Warfarin) infrage kamen. In die ACTIVE-A-Studie wurden die Patienten eingeschlossen, die keine VKA-Therapie erhalten konnten, weil sie ungeeignet waren oder die Therapie ablehnten.

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

Bei der ACTIVE-A-Studie (n = 7.554) handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Clopidogrel 75 mg/Tag plus ASS (n = 3.772) mit Placebo plus ASS (n = 3.782) verglichen wurden. Die empfohlene Dosis für ASS betrug 75-100 mg/Tag. Die Patienten wurden bis zu 5 Jahre lang behandelt.

Die im ACTIVE-Programm randomisierten Patienten hatten nachgewiesenes Vorhofflimmern, d. h. entweder permanentes VHF oder mindestens zwei Episoden von intermittierendem VHF in den letzten sechs Monaten, und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren auf: Alter  $\geq 75$  Jahre oder Alter zwischen 55 und 74 Jahren und entweder Diabetes mellitus, der eine medikamentöse Therapie erforderte, oder einen bereits nachgewiesenen Myokardinfarkt oder eine bekannte koronare Herzerkrankung, behandelte systemische Hypertonie, vorheriger Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder nicht zerebraler systemischer Embolus, Funktionsstörung des linken Ventrikels mit einer linksventrikulären Auswurffraktion  $< 45$  % oder eine nachgewiesene periphere Verschlusskrankheit. Der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score betrug 2,0 (Bereich 0-6).

Hauptausschlusskriterien waren eine nachgewiesene peptische Ulkuskrankheit innerhalb der vorangegangenen 6 Monate, frühere intrazerebrale Blutungen,

signifikante Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ), Bedarf an Clopidogrel oder oralen Antikoagulanzen 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 Kontrolle der INR (International Normalized Ratio), einer Neigung zu Stürzen und Schädeltraumen oder eines spezifischen Blutungsrisikos keine VKA einnehmen; bei 26 % der Patienten basierte die ärztliche Entscheidung auf der Ablehnung des Patienten, VKA einzunehmen.

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

Die Anzahl der Patienten, bei denen der primäre Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Schlaganfall, Myokardinfarkt, nicht zerebraler systemischer Embolie oder vaskulär bedingtem Tod) eintrat, betrug in der mit Clopidogrel plus ASS behandelten Gruppe 832 (22,1 %) und in der Placebo-plus-ASS-Gruppe 924 (24,4 %) (relative Risikoreduktion von 11,1 %; 95 %-KI 2,4 % bis 19,1 %;  $p = 0,013$ ), vor allem durch das signifikant reduzierte Auftreten 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 %-KI, 16,8 % 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 Thromboserisiko (PICOLO) wurde Clopidogrel in aufeinander folgenden Dosierungen von 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  $\mu$ M ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation), die damit mit der bei Erwachsenen, die täglich 75 mg Clopidogrel einnehmen, vergleichbar war.

In einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie (CLARINET) wurden 906 pädiatrische Patienten (Neugeborene und Säuglinge) mit kongenitaler zyanotischer Herzkrankheit nach Anlage eines systemischen Pulmonalarterien-



Shunts randomisiert und Clopidogrel 0,2 mg/kg (n = 467) oder Placebo (n = 439) bei gleichzeitiger Basistherapie bis zum Zeitpunkt der zweistufigen Operation zugeleitet. Die mittlere Zeit zwischen der Shunt-Anlage und der ersten Anwendung des Studienmedikaments betrug 20 Tage. Etwa 88 % der Patienten erhielten gleichzeitig ASS (Bereich: 1 bis 23 mg/kg/Tag). Hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts in Form von Tod, Shuntthrombose oder kardial bedingter Intervention vor einem Alter von bis zu 120 Tagen nach einem thrombotischen Ereignis bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (89 [19,1 %] in der Clopidogrel-Gruppe und 90 [20,5 %] in der Placebo-Gruppe) (siehe Abschnitt 4.2). Sowohl in der Clopidogrel- als auch in der Placebo-Gruppe waren Blutungen die am häufigsten berichtete Nebenwirkung; in Bezug auf die Blutungsrate gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Langzeitnachbeobachtung zur Klärung der Sicherheit erhielten 26 Patienten, bei denen im Alter von einem Jahr noch ein Shunt vorhanden war, Clopidogrel bis zu einem Alter von 18 Monaten. Während dieser Langzeitnachbeobachtung ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken.

Die CLARINET- und die PICOLO-Studie wurden mit einer zubereiteten Clopidogrel-Lösung durchgeführt. In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit mit Erwachsenen zeigte diese Clopidogrel-Lösung im Vergleich zur zugelassenen Tablette ein ähnliches Ausmaß und eine leicht erhöhte Rate der Resorption des hauptsächlich zirkulierenden (inaktiven) Metaboliten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Clopidogrel HEXAL plus ASS die Verpflichtung aufgehoben, Ergebnisse von Studien zu den zugelassenen Indikationen in allen pädiatrischen Altersgruppen einzureichen (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Clopidogrel

#### Resorption

Clopidogrel wird nach einmaliger und wiederholter Einnahme von täglich 75 mg rasch resorbiert. Die mittleren maximalen Plasmaspiegel des unveränderten Clopidogrels (ca. 2,2-2,5 ng/ml nach einer einmaligen oralen Gabe von 75 mg) werden etwa 45 Minuten 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 %). Die Bindung bleibt *in vitro* über einen weiten Konzentrationsbereich ungesättigt.

#### Biotransformation

Clopidogrel wird größtenteils 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. Die nachfolgende Metabolisierung des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes führt zur 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-Clopidogrel-Aufsättigungsdosis doppelt so hoch wie nach 4-tägiger Gabe der 75-mg-Erhaltungsdosis.  $C_{max}$  wird etwa 30-60 Minuten nach der 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 % in den Fäzes 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 als auch an der des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes beteiligt. Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und der thrombozytenaggregationshemmende Effekt (gemessen mit *Ex-vivo*-Thrombozytenaggregationsassays) unterscheiden sich in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp.

Das CYP2C19\*1-Allel korrespondiert mit einem voll funktionsfähigen Metabolismus, während die CYP2C19\*2- und CYP2C19\*3-Allele mit einem nicht funk-

tionsfähigen Metabolismus korrespondieren. Die CYP2C19\*2- und CYP2C19\*3-Allele machen die Mehrheit der Allele mit reduzierter Funktion bei kaukasischen (85 %) und 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 betragen etwa 2 % für Kaukasier, 4 % für Schwarze und 14 % für Chinesen. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp eines Patienten bestimmt werden kann.

Eine Crossover-Studie mit 40 gesunden Probanden, davon 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).

Zwischen den Ultraschnell-, Schnell- und Intermediär-Metabolisierern wurden keine nennenswerten Unterschiede in der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten und der durchschnittlichen Hemmung der Thrombozytenaggregation 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  $\mu$ 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 größer als bei der 300 mg-/75 mg-Dosierung. Außerdem betrug die IPA 32 % (24 Stunden) und 61 % (Tag 5) und war damit höher als bei den 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 in klinischen Ergebnisstudien noch nicht 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 das klinische Ergebnis für Patienten, die mit Clopidogrel behandelt werden, wurde in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nicht untersucht. Es gab jedoch etliche retrospektive Auswertungen, die diesen Effekt bei 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 publizierte Kohortenstudien.

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

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A und einer Kohortenstudie (Trenk) konnte keine erhöhte Ereignisrate anhand des Metabolisierungstatus 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 Patientengruppen nicht bekannt.

#### Nierenfunktionsstörung

Nach wiederholter Clopidogrel-Gabe von 75 mg/Tag bei Personen mit schwerer Nierenkrankheit (Kreatininclearance 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 schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation vergleichbar mit der, die bei gesunden Personen beobachtet worden ist. Die mittlere Verlängerung der Blutungszeit war in beiden Gruppen ebenfalls ähnlich.

#### Rasse

Die Prävalenz von CYP2C19-Allelen, die eine mittelstarke oder schwache CYP2C19-Metabolisierung hervorrufen, ist in Abhängigkeit von der Rasse/Ethnie unterschiedlich (siehe Abschnitt Pharmakogenetik). In der Literatur sind nur begrenzte Daten zu asiatischen Patientengruppen verfügbar, um die klinischen Auswirkungen der Genotypen dieses CYP auf die klinischen Ergebnisse bewerten zu können.

#### **Acetylsalicylsäure (ASS):**

##### Resorption

Nach der Resorption wird die in Clopidogrel HEXAL plus ASS enthaltene ASS zu Salicylsäure hydrolysiert, deren Plasmaspitzenkonzentration innerhalb von 1 Stunde erreicht wird, sodass ASS 1,5-3 Stunden nach der Einnahme im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.

##### Verteilung

ASS wird kaum an Plasmaeiweiße gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen ist niedrig (10 l). Der Metabolit Salicylsäure wird dagegen in großem Ausmaß an Plasmaeiweiße gebunden, die Bindung ist jedoch konzentrationsabhängig (nicht linear). In niedrigen Konzentrationen (< 100 µg/ml) liegen ca. 90 % der Salicylsäure an Albumin gebunden vor. Salicylsäure wird in alle Gewebe und Körperflüssigkeiten verteilt, einschließlich des zentralen Nervensystems und der Muttermilch sowie fetaler Gewebe.

##### Biotransformation und Elimination

Die in Clopidogrel HEXAL plus ASS enthaltene ASS wird im Plasma schnell zu Salicylsäure hydrolysiert. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 0,3 und 0,4 Stunden für ASS-Dosen von 100 mg. Salicylsäure wird in der Leber hauptsächlich zu Salicylursäure, einem phenolischen Glukuronid und einem Acylglukuronid sowie zu einer

Reihe untergeordneter Metaboliten konjugiert. Salicylsäure hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 2 Stunden. Aufgrund der begrenzten Kapazitäten der Leber, Salicylursäure und Phenolglukuronid zu bilden, ist der Metabolismus von Salicylsäure sättigbar, und die Gesamtkörper-Clearance nimmt mit höheren Serumkonzentrationen ab. Nach toxischen Dosen (10-20 g) kann die Plasmahalbwertszeit auf über 20 Stunden ansteigen. Unter hohen ASS-Dosen folgt die Salicylsäure-Elimination einer Kinetik nullter Ordnung (d. h., die Eliminationsrate bezogen auf die Plasmakonzentration ist konstant), und die scheinbare Halbwertszeit steigt auf 6 Stunden oder höher. Die renale Elimination der unveränderten aktiven Substanz hängt vom Urin-pH-Wert ab. Ist der Urin-pH-Wert > 6,5, steigt die Nieren-Clearance der freien Salicylsäure von < 5 % auf > 80 % an. Nach therapeutischen Dosen finden sich im Urin ca. 10 % als freie Salicylsäure, 75 % als Salicylursäure, 10 % als Phenol- und 5 % als Acylglukuronid der Salicylsäure wieder.

Basierend auf den pharmakokinetischen und metabolischen Eigenschaften der beiden Wirkstoffe sind klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen unwahrscheinlich.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

##### **Clopidogrel**

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. Bei Menschen, die Clopidogrel in der therapeutischen Dosis erhielten, wurde kein Effekt auf die metabolisierenden Leberenzyme beobachtet.

In sehr hohen Dosierungen wurde sowohl bei der Ratte als auch beim Pavian eine schlechte Magenverträglichkeit von Clopidogrel beobachtet (Gastritis, Magenerosionen 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 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 übergehen. Deshalb kann ein direkter Effekt (leichte Toxizität) oder ein indirekter Effekt (Geschmacksbeeinträchtigung) nicht ausgeschlossen werden.

**Acetylsalicylsäure**

Toxizitätsstudien haben gezeigt, dass die Toxizität von ASS nach einmaliger oraler Verabreichung niedrig ist. Bei wiederholter Verabreichung in Toxizitätsstudien wurde gezeigt, dass bis zu 200 mg/kg/Tag von Ratten gut vertragen werden. Dagegen scheinen Hunde empfindlicher zu sein, wahrscheinlich aufgrund der hohen Anfälligkeit von Hunden für die ulzerogenen Effekte von NSAR. Unter ASS wurden keine bedenklichen genotoxischen oder klastogenen Effekte festgestellt. Obwohl formal keine Kanzerogenitätsstudien zu ASS durchgeführt wurden, wurde gezeigt, dass ASS kein Tumor-Promoter ist.

Daten zur Reproduktionstoxizität zeigen, dass ASS bei verschiedenen Labortieren teratogen wirkt.

Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu einem Anstieg von Fruchtabgängen vor und nach der Implantation sowie embryo-fetaler Letalität führte. Weiterhin wurde über einen Anstieg der Inzidenz verschiedener Fehlbildungen, unter anderem kardiovaskulärer, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organbildung einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

- Lactose
- Mikrokristalline Cellulose
- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
- Hydriertes Rizinusöl
- Stearinsäure (Ph.Eur.)
- Eisen(III)-oxid

Überzug:

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Triacetin

Titandioxid  
Eisen(III)-oxid

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln.

Packungsgrößen:

14, 20, 25, 28, 30, 55, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Tel.: (08024) 908-0  
Fax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

87725.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

15.01.2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig