1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clopidogrel STADA® 75 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 5,2 mg hydriertes Rizinusöl und 2,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von 9 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse

Clopidogrel 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-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS),
 - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

Bei Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) mit mäßigem bis hohem Risiko oder bei Patienten mit leichtem ischämischem Schlaganfall (IS) Clopidogrel in Kombination mit ASS ist indiziert bei:

- erwachsenen Patienten mit TIA mit mäßigem bis hohem Risiko (ABCD²-Skala ≥ 4) oder mit leichtem IS (NIHSS² ≤ 3) innerhalb von 24 Stunden nach entweder der TIA oder dem IS.

Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine Vitamin-K-Antagonisten-(VKA)-Therapie erhalten können und die ein geringes

Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

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 Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 300 mg oder 600 mg (Loading dose) begonnen werden. Eine Aufsättigungsdosis von 600 mg kann bei Patienten <75 Jahre in Betracht gezogen werden, wenn eine perkutane Koronarintervention vorgesehen ist (siehe Abschnitt 4.4). Die Clopidogrel-Therapie sollte langfristig mit 75 mg einmal täglich fortgesetzt werden (in Kombination mit täglich 75–325 mg Acetylsalicylsäure [ASS]).

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

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).

- *Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung:*

Clopidogrel sollte einmal täglich in einer Dosis von 75 mg nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis (Loading dose) von 300 mg in Kombination mit ASS sowie mit oder ohne Thrombolytika gegeben werden.

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

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

Bei erwachsenen Patienten mit TIA mit mäßigem bis hohem Risiko oder mit leichtem IS:

Erwachsene Patienten mit TIA mit mäßigem bis hohem Risiko (ABCD²-Skala ≥ 4) oder mit leichtem IS (NIHSS ≤ 3) sollten eine Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel erhalten, gefolgt von 75 mg Clopidogrel einmal täglich in Kombination mit ASS (75 mg–100 mg ASS einmal täglich). Die Behandlung mit Clopidogrel und ASS sollte innerhalb von 24 Stunden nach dem Ereignis begonnen und für 21 Tage fortgesetzt werden, gefolgt von einer Therapie mit einem

einzigen Thrombozytenaggregationshemmer.

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 weitergeführt 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 nicht die Dosis 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

Zum Einnehmen.

Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 andere thrombozytenfunktionshemmende Arzneimittel auch, 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 nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), einschließlich COX-2-Inhibitoren, oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder starke CYP2C19-Induktoren oder andere mit einem Blutungsrisiko assoziierte Arzneimittel wie Pentoxifyllin erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Diese Patienten sollten hinsichtlich jeglicher Blutungszeichen ein-

¹ Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis

² National Institutes of Health Stroke Scale

schließlich okkulten Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Patienten sind zu informieren, dass es bei Einnahme von Clopidogrel (allein oder in Kombination mit 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.

Die Anwendung einer 600-mg-Clopidogrel-Aufsättigungsdosis wird bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung und einem Alter ≥ 75 Jahre aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

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 ischämischer Schlaganfall

- **Einleitung der Therapie**
 - Bei Patienten mit akutem leichtem IS oder TIA mit mäßigem bis hohem Risiko sollte eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel und ASS) nicht später als 24 Stunden nach dem Eintritt des Ereignisses begonnen werden.
 - Es liegen keine Daten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis einer kurzzeitigen

dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit akutem leichtem IS oder TIA mit mäßigem bis hohem Risiko vor, die eine (nicht traumatische) intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte aufweisen.

- Bei Patienten mit nicht leichtem IS sollte eine Clopidogrel-Monotherapie erst nach den ersten 7 Tagen nach dem Ereignis begonnen werden.
- **Patienten mit nicht leichtem IS (NIHSS >4)**
Hinsichtlich der unzureichenden Datelage wird die Durchführung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.1).
- **Patienten mit vor kurzem aufgetretenem leichtem IS oder TIA mit mäßigem bis hohem Risiko, bei denen eine Intervention angezeigt oder geplant ist**
Es liegen keine Daten vor zur Unterstützung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten, bei denen eine Endarteriektomie der Arteria carotis oder eine intravaskuläre Thrombektomie angezeigt ist, oder bei Patienten, bei denen eine Thrombolyse oder eine Antikoagulationstherapie geplant ist. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung wird in diesen Situationen nicht empfohlen.

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).

Es ist zu erwarten, dass die Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP2C19-Aktivität induzieren, zu einem erhöhten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von einer gleichzeitigen Anwendung starker CYP2C19-Induktoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Vorgesichte untersucht werden, da Kreuzreak-

tionen 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

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

Hydriertes Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

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 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-indu-

zierten 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). Allerdings sind Clopidogrel und ASS gemeinsam bis zu einem Jahr lang gegeben worden (siehe Abschnitt 5.1).

Heparin

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

Thrombolytika

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

SSRI

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

Andere gleichzeitige Therapie CYP2C19-Induktoren

Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, ist zu erwarten, dass die Anwendung von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms induzieren, zu einem erhöhten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel führt.

Rifampicin ist ein starker CYP2C19-Induktor und führt zu einem erhöhten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und

einer verstärkten Thrombozytenaggregationshemmung, was insbesondere das Blutungsrisiko erhöhen könnte. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung starker CYP2C19-Induktoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2C19-Inhibitoren

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, Vori-conazol, Fluconazol, Ticlopidin, Carbamazepin und Efavirenz.

Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI)

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

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

Eine weniger ausgeprägte Abnahme der Exposition gegenüber dem Metaboliten wurde mit Pantoprazol oder Lansoprazol beobachtet.

Die 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)

HIV-Patienten, die mit einer geboosterten antiretroviralen Therapie (ART) behandelt

werden, zeigen ein hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse.

Eine signifikant reduzierte Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei HIV-Patienten beobachtet, die mit durch Ritonavir oder Cobicistat geboosterten ART behandelt wurden. Obwohl die klinische Relevanz dieser Befunde unbekannt ist, gab es spontane Berichte von HIV-infizierten Patienten, die mit durch Ritonavir geboosterten ART behandelt wurden und unter Clopidogrelbehandlung nach der Beseitigung eines Verschlusses erneut einen Verschluss oder thrombotische Ereignisse erlitten. Die durchschnittliche Thrombozytenaggregationshemmung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Clopidogrel und 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 Estrogen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Clopidogrel.

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

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

CYP2C8-Substrate

Clopidogrel erhöht nachweislich die 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).

Abgesehen von den oben beschriebenen Informationen zu spezifischen Arzneimittelwechselwirkungen gibt es einige Arzneimittel, die Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen häufig gegeben werden, zu denen keine Interaktionsstudien mit Clopidogrel durchgeführt worden sind. Allerdings haben Patienten, die in klinische Studien mit Clopidogrel eingeschlossen wurden, eine Vielzahl weiterer Arzneimittel wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Cholesterinsenker, Koronar-Vasodilatoren, Antidiabetika (einschließlich In-

sulin), Antiepileptika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhalten ohne Hinweis auf klinisch relevante unerwünschte Interaktionen.

Wie auch bei anderen oralen P2Y₁₂-Inhibitoren besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Opioidagonisten die Möglichkeit einer verzögerten und verminderten Clopidogrel-Resorption, vermutlich aufgrund einer verlangsamt Magententleerung. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt. Ziehen Sie die Anwendung eines parenteralen Thrombozytenaggregationshemmers bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Betracht, bei denen die gleichzeitige Anwendung von Morphin oder anderen Opioidagonisten erforderlich ist.

Rosuvastatin

Clopidogrel erhöht nachweislich die Rosuvastatin-Exposition bei Patienten nach Anwendung einer 300-mg-Clopidogrel-Dosis um das 2-Fache (bez. Fläche unter der Kurve [area under the curve, AUC]) bzw. um das 1,3-Fache (bez. Maximalkonzentration [C_{max}]) und nach wiederholter Anwendung einer 75-mg-Clopidogrel-Dosis um das 1,4-Fache (bez. AUC) ohne Einfluss auf die Maximalkonzentration.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Anwendung von Clopidogrel wurde im Rahmen klinischer Studien an mehr als 44.000 Patienten untersucht. Mehr als 12.000 dieser Patienten erhielten das Arzneimittel ein Jahr oder länger. In der CAPRIE-Studie erwies sich Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg/Tag insgesamt als vergleichbar mit ASS in einer Dosierung von 325 mg/Tag, unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Die in den Studien CAPRIE, CURE, CLARITY, 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.

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 ver-

gleichbar. Dieses Ergebnis war in allen Subgruppen, definiert nach Basischarakteristika und Art der fibrinolytischen oder Heparin-Therapie, konsistent.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie	Neutropenie, inklusive schwerer Neutropenie	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, Pancytopenie, Agranulozytose, schwere Thrombozytopenie, erworbene Hämophilie A, Granulozytopenie, Anämie
Herzkrankungen				Kounis-Syndrom (allergische vasospastische Angina/allergischer Myokardinfarkt) im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Clopidogrel*

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
Erkrankungen des Immunsystems				Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittel-Überempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z.B. Ticlopidin, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)*, Insulinautoimmunsyndrom, das zu schwerer Hypoglykämie führen kann, insbesondere bei Patienten mit HLA-DRA4-Subtyp (häufigeres Vorkommen in der japanischen Bevölkerung)*
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/ Benommenheit		Geschmacksstörungen, Ageusie
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okular, 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, Kolitis (einschließlich ulzeröse und lymphozytäre Kolitis), 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, akut generalisiertes pustulöses Exanthem [AGEP]), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				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“.

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.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Clopidogrel ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450-Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y₁₂) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein-(GP)-IIb/IIIa Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel wurden in 7 Doppelblindstudien mit über 100.000 Patienten untersucht: In der CAPRIE-Studie, ein Vergleich von Clopidogrel und ASS, und in den vier Studien CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT und ACTIVE-A, in denen Clopidogrel mit Placebo, jeweils in Kombination mit ASS und anderen Standardtherapien, verglichen wurde.

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 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 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 Jahren geringer war als der bei Patienten ≤ 75 Jahren.

Da die CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist un-

klar, ob die Unterschiede in der relativen Risikoreduktion je nach qualifizierendem Ereignis tatsächlich bestehen oder zufallsbedingt sind.

Akutes Koronarsyndrom

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

Die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt (kardiovaskulärer [CV] Tod, Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) erreichten, betrug in der Clopidogrel-Gruppe 582 (9,3%) und in der Placebo-Gruppe 719 (11,4%); eine 20%ige Reduktion des relativen Risikos (95% CI von 10–28%; p = 0,0009) zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe. Die relative Risikoreduktion betrug 17%, wenn Patienten konservativ behandelt wurden, 29%, wenn bei den Patienten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, und 10% wenn eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde. Neue kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) wurden in den jeweiligen Studienintervallen 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 und 9–12 Monate verhindert mit einer relativen Risikoreduktion von 22% (CI: 8,6; 33,4), von 32% (CI: 12,8; 46,4), von 4% (CI: -26,9; 26,7), von 6% (CI: -33,5; 34,3) bzw. von 14% (CI: -31,6; 44,2). Über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus verstärkte sich also der Nutzen, der in der Clopidogrel + 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 thrombolytischer Therapie (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) und an GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (RRR = 18,2%; CI: 6,5%; 28,3%).

Die Zahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie), betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1.035 (16,5%) und in der Placebo-Gruppe 1.187 (18,8%) – eine relative Risikoreduktion zu Gunsten der Clo-

pidogrel-Gruppe von 14% (95% CI von 6–21%, $p = 0,0005$). Dieser Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarkt-Inzidenz [287 (4,6%) in der Clopidogrel-Gruppe und 363 (5,8%) in der Placebo-Gruppe]. Auf die Rate der Rehospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina pectoris wurde keine Wirkung beobachtet.

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

Der Nutzen von Clopidogrel war unabhängig von anderen akut oder langfristig durchgeführten kardiovaskulären Therapien (z.B. Heparin/NMH, GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, Lipidsenker, Betablocker und ACE-Inhibitoren). Die Wirksamkeit von Clopidogrel war unabhängig von der ASS-Dosis (75–325 mg einmal täglich).

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

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

fisch: 31,1%), 89,5% Heparin, 78,7% Betablocker, 54,7% ACE-Hemmer und 63% Statine.

Fünfzehn Prozent (15,0%) der Patienten in der Clopidogrel-Gruppe und 21,7% in der Placebo-Gruppe erreichten den primären Endpunkt. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,7 Prozentpunkten und einer Odds-Ratio-Reduktion von 36% zu Gunsten von Clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), hauptsächlich beruhend auf der Reduktion von Verschlüssen 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 (2x2 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 Linkschenkelblock) vorstellten. Die Patienten erhielten Clopidogrel (75 mg/Tag, $n = 22.961$) oder Placebo ($n = 22.891$) in Kombination mit ASS (162 mg/Tag) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung. Die co-primären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache bzw. das erste Auftreten eines Reinfarktes, eines Schlaganfalls oder Todes.

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

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

Deeskalation von P2Y₁₂-Inhibitoren bei akutem Koronarsyndrom

Der Wechsel von einem potenteren P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor zu Clopidogrel in Kombination mit ASS nach der akuten Phase eines akuten Koronarsyndroms wurde in zwei randomisierten, nicht kommerziellen Studien (*investigator-sponsored studies* – ISS) – TOPIC und TROPICAL-ACS – evaluiert, samt Daten zu klinischen Ergebnissen.

Der klinische Nutzen der potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren, Ticagrelor und Prasugrel, in ihren Schlüsselstudien steht in Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion wiederholt auftretender ischämischer Ereignisse (einschließlich akuter und subakuter Stent-thrombose, Myokardinfarkt und Notrevascularisation). Obwohl der ischämische Nutzen während des ersten Jahres anhielt, wurde in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn eine größere Reduktion des Wiederauftretens einer Ischämie nach akutem Koronarsyndrom beobachtet. Im Gegensatz dazu demonstrierten *post-hoc*-Analysen eine statistisch signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos bei den potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren, überwiegend während der Er-

haltungsphase nach dem ersten Monat nach akutem Koronarsyndrom. TOPIC und TROPICAL-ACS wurden zum Zweck des Studiums, wie man Blutungsereignisse bei gleichbleibender Wirksamkeit vermindern kann, entworfen.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Diese randomisierte *open-label*-Studie schloss Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein, bei denen eine perkutane Koronarintervention erforderlich war. Patienten, die ASS sowie einen potenteren P2Y₁₂-Inhibitor erhielten und nach einem Monat kein unerwünschtes Ereignis zeigten, wurden aufgeteilt, um auf die Fixkombination ASS + Clopidogrel zu wechseln (deeskalierte duale Thrombozytenaggregationshemmung [*dual antiplatelet therapy* – DAPT]) oder ihre Medikation beizubehalten (unveränderte DAPT).

Insgesamt 645 von 646 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (*ST-elevation myocardial infarction* – STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (*non-ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI) oder instabiler Angina Pectoris wurden ausgewertet (deeskalierte DAPT [$n = 322$]; unveränderte DAPT [$n = 323$]). Nach einem Jahr wurde bei 316 Patienten (98,1%) der Deeskalations-DAPT-Gruppe und bei 318 Patienten (98,5%) der Gruppe mit unveränderter DAPT eine Nachbeobachtung durchgeführt. Der Median der Nachbeobachtung betrug für beide Gruppen 359 Tage. Die Eigenschaften der Studienkohorten waren bei beiden Gruppen ähnlich.

Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, Notrevascularisation und einer Blutung des *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC-) Grades ≥ 2 innerhalb von einem Jahr nach akutem Koronarsyndrom, trat bei 43 Patienten (13,4%) in der Deeskalations-DAPT-Gruppe und bei 85 Patienten (26,3%) in der Gruppe mit unveränderter DAPT auf ($p < 0,01$). Diese statistisch signifikante Differenz war hauptsächlich durch seltenere Blutungsereignisse bedingt, ohne Unterschied bei ischämischen Endpunkten ($p = 0,36$), während Blutungen eines BARC-Grades ≥ 2 seltener in der Deeskalations-DAPT-Gruppe auftraten (4,0%), verglichen mit 14,9% in der Gruppe mit unveränderter DAPT ($p < 0,01$). Blutungsereignisse aller BARC-Grade traten bei 30 Patienten (9,3%) der Deeskalations-DAPT-Gruppe und bei 76 Patienten (23,5%) der Gruppe mit unveränderter DAPT auf ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Diese randomisierte *open-label*-Studie schloss 2.610 Biomarker-positive Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach erfolgreicher perkutaner Koronarintervention ein. Patienten wurden entweder auf 5 bzw. 10 mg/Tag Prasugrel (Tag 0–14) ($n = 1.306$) oder auf 5 bzw. 10 mg/Tag Prasugrel (Tag 0–7) mit nachfolgender Deeskalation auf 75 mg/Tag Clopidogrel (Tag 8–14) ($n = 1.304$) randomisiert, in Kombination mit ASS (< 100 mg/Tag). Am Tag 14 wurde

ein Plättchenfunktionstest durchgeführt. Patienten unter durchgängiger Prasugrel-Gabe wurden für weitere 11,5 Monate mit Prasugrel behandelt.

Patienten unter Deeskalation wurden auf eine hohe Thrombozyten-Reaktivität (*high platelet reactivity* – HPR) untersucht. Bei Vorliegen einer HPR ≥ 46 Einheiten wurden Patienten für 11,5 Monate zurück auf 5 oder 10 mg/Tag Prasugrel eskaliert; bei Vorliegen einer HPR < 46 Einheiten erhielten Patienten für 11,5 Monate weiterhin 75 mg/Tag Clopidogrel. Dementsprechend enthielt der geführte Deeskalations-Arm sowohl Patienten unter Prasugrel (40%) als auch unter Clopidogrel (60%). Alle Patienten erhielten durchgehend ASS und wurden für ein Jahr nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt (kombinierte Inzidenz eines kardiovaskulären Tods, Myokardinfarkt, Schlaganfall sowie Blutung eines BARC-Grades ≥ 2 nach 12 Monaten) wurde erreicht und zeigte Nicht-Unterlegenheit. Bei 95 Patienten (7%) in der geführten Deeskalations-Gruppe und 118 Patienten (9%) der Kontrollgruppe (p Nicht-Unterlegenheit = 0,0004) trat ein Ereignis auf. Die geführte Deeskalation hatte kein erhöhtes kombiniertes Risiko zur Folge, weder bezüglich ischämischer Ereignisse (2,5% in der Deeskalations-Gruppe vs. 3,2% in der Kontrollgruppe; p Nicht-Unterlegenheit = 0,0115) noch bezüglich des zentralen sekundären Endpunkts Blutung eines BARC-Grades ≥ 2 (5% in der Deeskalations-Gruppe vs. 6% in der Kontrollgruppe [$p = 0,23$]). Die kumulative Inzidenz aller Blutungsereignisse (BARC-Grad 1 bis 5) betrug 9% (114 Ereignisse) in der geführten Deeskalations-Gruppe vs. 11% (137 Ereignisse) in der Kontrollgruppe ($p = 0,14$).

Duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy – DAPT) bei akutem leichtem IS oder bei TIA mit mäßigem bis hohem Risiko

Eine DAPT aus einer Kombination von Clopidogrel und ASS zur Prävention von Schlaganfällen nach einem akuten leichten IS oder nach einer TIA mit mäßigem bis hohem Risiko wurde in zwei randomisierten, von Forschern gesponserten Studien [*investigator-sponsored study* – ISS] – CHANCE und POINT – evaluiert, samt Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit.

CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events)

Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie schloss 5.170 chinesische Patienten mit akuter TIA (ABCD2-Skala ≥ 4) oder akutem leichtem Schlaganfall (NIHSS ≤ 3) ein. Patienten in beiden Gruppen erhielten am ersten Tag unverblindet ASS (75 bis 300 mg, nach Ermessen des behandelnden Arztes). Patienten, die auf die Clopidogrel-ASS-Gruppe randomisiert wurden, erhielten an Tag 1 eine Aufwärtigungsdosis von 300 mg Clopidogrel, gefolgt von einer täglichen Dosis von 75 mg Clopidogrel an den Tagen 2 bis 90 sowie ASS in einer täglichen Dosis von 75 mg an den Tagen 2 bis 21. Patienten, die auf die ASS-Gruppe randomisiert wurden, erhielten an den Tagen 1 bis 90 ein

Placebo anstatt Clopidogrel und an den Tagen 2 bis 90 ASS in einer täglichen Dosis von 75 mg.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war jegliches neue Schlaganfallereignis (ischämisch und hämorrhagisch) in den ersten 90 Tagen nach akutem leichtem IS oder TIA mit hohem Risiko. Dieser trat bei 212 Patienten (8,2%) in der Clopidogrel-ASS-Gruppe auf, verglichen mit 303 Patienten (11,7%) in der ASS-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,57 bis 0,81; $p < 0,001$). Ein IS trat bei 204 Patienten (7,9%) in der Clopidogrel-ASS-Gruppe auf, verglichen mit 295 Patienten (11,4%) in der ASS-Gruppe (HR 0,67; 95% CI 0,56 bis 0,81; $p < 0,001$). Ein hämorrhagischer Schlaganfall trat bei 8 Patienten in jeder der beiden Studiengruppen auf (0,3% in jeder Gruppe). Eine mäßig schwere oder schwere Blutung trat bei 7 Patienten (0,3%) in der Clopidogrel-ASS-Gruppe und bei 8 Patienten (0,3%) in der ASS-Gruppe auf ($p = 0,73$). Die Rate für Blutungsereignisse betrug 2,3% in der Clopidogrel-ASS-Gruppe im Vergleich zu 1,6% in der ASS-Gruppe (HR 1,41; 95% CI 0,95 bis 2,10; $p = 0,09$).

POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)

Diese randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte klinische Studie schloss 4.881 internationale Patienten mit akuter TIA (ABCD2-Skala ≥ 4) oder mit leichtem Schlaganfall (NIHSS ≤ 3) ein. Alle Patienten beider Gruppen erhielten an Tag 1 bis 90 unverblindet ASS (50–325 mg, nach Ermessen des behandelnden Arztes). Patienten, die auf die Clopidogrel-Gruppe randomisiert wurden, erhielten eine Aufwärtigungsdosis von 600 mg Clopidogrel an Tag 1, gefolgt von täglich 75 mg Clopidogrel an den Tagen 2 bis 90. Patienten, die auf die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten ein Placebo anstatt Clopidogrel an den Tagen 1 bis 90.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus schweren ischämischen Ereignissen (IS, MI oder Tod durch ein ischämisches vaskuläres Ereignis) an Tag 90 zusammen. Dieser trat bei 121 Patienten (5,0%) auf, die Clopidogrel plus ASS erhielten, verglichen mit 160 Patienten (6,5%), die nur ASS erhielten (HR 0,75; 95% CI 0,59 bis 0,95; $p = 0,02$). Der sekundäre Endpunkt eines IS trat bei 112 Patienten (4,6%) auf, die Clopidogrel plus ASS erhielten, verglichen mit 155 Pa-

tienten (6,3%), die nur ASS erhielten (HR 0,72; 95% CI 0,56 bis 0,92; $p = 0,01$). Der primäre Endpunkt zur Sicherheit, eine schwere Blutung, trat bei 23 von 2.432 Patienten (0,9%) auf, die Clopidogrel plus ASS erhielten, und bei 10 von 2.449 Patienten (0,4%), die nur ASS erhielten (HR 2,32; 95% CI 1,10 bis 4,87; $p = 0,02$). Eine leichte Blutung trat bei 40 Patienten (1,6%) auf, die Clopidogrel plus ASS erhielten, und bei 13 Patienten (0,5%), die nur ASS erhielten (HR 3,12; 95% CI 1,67 bis 5,83; $p = 0,001$).

CHANCE- und POINT-Zeitverlaufsanalyse
Die Fortsetzung der DAPT über 21 Tage hinaus ergab keinen Wirksamkeitsvorteil. Eine Aufstellung der zeitlichen Verteilung der schweren ischämischen Ereignisse und schweren Blutungen nach Behandlungsgruppe wurde durchgeführt, um die Auswirkung des kurzen Zeitverlaufs der DAPT zu analysieren.

Siehe Tabelle 1

Vorhofflimmern

In die ACTIVE-W- und die ACTIVE-A-Studie, gesonderte Prüfungen innerhalb des ACTIVE-Programms, wurden Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) aufgenommen, die wenigstens einen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse aufwiesen.

Auf Grundlage der Einschlusskriterien schlossen Ärzte Patienten in die ACTIVE-W 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 Dosis für ASS war 75–100 mg/Tag. Patienten wurden bis zu 5 Jahre 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

Tabelle 1 – Zeitliche Verteilung schwerer ischämischer Ereignisse und schwerer Blutungen nach Behandlungsgruppe in CHANCE und POINT

Endpunkte in CHANCE und POINT	Anzahl Ereignisse				
	Behandlungsgruppe	Gesamtzahl	1. Woche	2. Woche	3. Woche
Schwere ischämische Ereignisse	ASS ($n = 5.035$)	458	330	36	21
	CLP + ASS ($n = 5.016$)	328	217	30	14
	Differenz	130	113	6	7
Schwere Blutung	ASS ($n = 5.035$)	18	4	2	1
	CLP + ASS ($n = 5.016$)	30	10	4	2
	Differenz	-12	-6	-2	-1

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, behandelter systemischer 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 des 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% Betablocker, 54,6% ACE-Inhibitoren und 25,4% Statine.

Die Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (Zeitpunkt des ersten Auftretens von Schlaganfall, MI, nicht zerebraler systemischer Embolie, vaskulär bedingtem Tod), lag bei 832 (22,1%) in der Clopidogrel + ASS-Gruppe und bei 924 (24,4%) in der Placebo + ASS-Gruppe (relative 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 + ASS erhielten, und bei 408 Patienten (10,8%), die Placebo + ASS erhielten (relative Risikoreduktion 28,4%; 95% CI von 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 einem Thrombose-Risiko (PICOLO) wurde Clopidogrel in den aufeinander folgenden Dosierungen 0,01, 0,1 und 0,2 mg/kg bei Neugeborenen und Kleinkindern und 0,15 mg/kg nur bei Neugeborenen untersucht. Die Dosis von 0,2 mg/kg führte zu einer mittleren prozentualen Hemmung von 49,3% (5 μ M ADP-induzierte Thrombozytenaggregation), die damit vergleichbar ist mit der bei Erwachsenen, die täglich 75 mg Clopidogrel einnehmen.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clopidogrel wird nach einmaliger und wiederholter Einnahme von täglich 75 mg rasch resorbiert. Mittlere Peakplasmaspiegel des unveränderten Clopidogrels (ungefähr 2,2–2,5 ng/ml nach einer einmaligen oralen Gabe von 75 mg) werden ungefähr 45 min nach der Einnahme erreicht. Bezogen auf die im Urin ausgeschiedenen Clopidogrel-Metaboliten beträgt die Resorptionsrate mindestens 50%.

Verteilung

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

Biotransformation

Clopidogrel wird weitgehend in der Leber metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* wird Clopidogrel über zwei Hauptwege verstoffwechselt: Einerseits wird Clopidogrel durch Esterasen hydrolysiert, wobei das inaktive Carboxylsäurederivat entsteht (85% der zirkulierenden Metaboliten) und andererseits wird ein zweiter Weg über mehrere Cytochrome P450 vermittelt. Clopidogrel wird

zuerst zu einem 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenprodukt metabolisiert. Nachfolgende Metabolisierung des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes ergibt die Bildung des aktiven Metaboliten (ein Thiolederivat 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 auch an der des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes beteiligt. Die Pharmakogenetik 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 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 der Patienten bestimmt werden kann.

Eine Crossover-Studie mit 40 Gesunden, 10 aus jeder CYP2C19-Metabolisierer-Gruppe (ultraschnell, schnell, intermediär, langsam), untersuchte die Pharmakokinetik und die Hemmung der Thrombozytenaggregation unter Anwendung von 300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag und 600 mg, gefolgt von 150 mg/Tag jeweils über 5 Tage (*Steady State*). Es wurden keine erheblichen Unterschiede in der Exposition gegenüber dem

aktiven Metaboliten und der durchschnittlichen Hemmung der Thrombozytenaggregation zwischen den Ultraschnell-, Schnell- und Intermediär-Metabolisierern beobachtet. Bei den langsamen Metabolisierern war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten im Vergleich zu schnellen Metabolisierern um 63–71% vermindert. Durch die 300-mg-/75-mg-Dosierung wurde die Hemmung der Thrombozytenaggregation in Langsam-Metabolisierern mit einer durchschnittlichen Inhibition der Plättchenaggregation (IPA; 5 µM ADP) von 24% (24 Stunden) und 37% (Tag 5) vermindert, im Vergleich zu einer durchschnittlichen IPA von 39% (24 Stunden) und 58% (Tag 5) bei schnellen Metabolisierern und 37% (24 Stunden) und 60% (Tag 5) bei intermediären Metabolisierern. Wenn langsame Metabolisierer 600 mg/150 mg erhielten, war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel größer als mit der 300-mg-/75-mg-Dosierung. Außerdem betrug die IPA 32% (24 Stunden) und 61% (Tag 5) und war damit höher als bei langsamen Metabolisierern, die die 300-mg-/75-mg-Dosierung erhielten und vergleichbar mit den anderen CYP2C19-Metabolisierer-Gruppen, die die 300-mg-/75-mg-Dosierung erhielten. Eine geeignete Dosierung für diese Patientenpopulation wurde noch nicht in klinischen Ergebnisstudien ermittelt.

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

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

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

Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

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

Rasse

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

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 metabolisierenden 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:

- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
- Hydroxypropylcellulose (5,0–16,0% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) (E 463)
- Macrogol 6000
- Crospovidon
- Hydriertes Rizinusöl

Tablettenüberzug

- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose (E 464)
- Titandioxid (E 171)
- Triacetin (E 1518)
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aclar-Al-Bliesterpackungen oder PVC/Aclar/PVC-Al-Bliesterpackungen oder oPA/Al/PVC/-Al-Bliesterpackungen
Originalpackung mit 28, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

95950.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Januar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26. März 2021

10. Stand der Information

Juni 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin