

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoPlavin 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 8 mg Lactose und 3,3 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rosafarben, oval, leicht bikonvex mit Prägung „C75“ auf der einen Seite und „A100“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DuoPlavin ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die bereits Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. DuoPlavin ist eine fixe Kombination zur Erhaltungstherapie bei:

- akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde,
- akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

DuoPlavin sollte einmal täglich als 75-mg-/100-mg-Dosis gegeben werden.

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

- 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 drei Monaten gesehen (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die Anwendung von DuoPlavin 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 vier Wochen fortgesetzt werden.

Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde unter diesen Bedingungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die Anwendung von DuoPlavin beendet wird, können die Patienten möglicherweise von der Weiterbehandlung mit einem einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer profitieren.

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

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von DuoPlavin wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht gezeigt. DuoPlavin wird für diese Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

DuoPlavin 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 DuoPlavin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

DuoPlavin 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 DuoPlavin bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Aufgrund beider Einzelkomponenten des Arzneimittels ist DuoPlavin kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer Leberfunktionsstörung,
- akuter pathologischer Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen.

Aufgrund der enthaltenen 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 Acetylsalicylsäure schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich Kreislaufchock 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 Vorichtsmaßnahmen 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 DuoPlavin 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, einschließlich 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 okkulten Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von DuoPlavin 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 DuoPlavin 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 DuoPlavin 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

DuoPlavin 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 DuoPlavin 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 eine

potenziell tödliche Krankheit 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.

Kurz zurückliegende transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall

Bei Patienten mit kurz zurückliegender transitorischer 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 bez. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2).

CYP2C8-Substrate

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

Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen

Patienten sollten auf eine Überempfindlichkeit gegen Thienopyridine (wie z. B. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel) in der Vorgeschichte untersucht werden, da Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen berichtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8). Thienopyridine können schwache bis schwere allergische Reaktionen, wie z. B. Hautausschlag, Angioödem, oder hämatologische Kreuzreaktionen, wie z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie, verursachen. Bei Patienten, die bereits eine allergische Reaktion und/oder eine hämatologische Reaktion gegen ein anderes Thienopyridin gezeigt haben, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung der gleichen oder einer

anderen Reaktion bestehen. Eine Überwachung von Patienten mit bekannter Allergie gegen Thienopyridine auf Zeichen einer Überempfindlichkeit wird angeraten.

Vorsicht ist geboten 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 Kindern unter 18 Jahren wurde die Gabe von ASS mit dem Reye-Syndrom in Zusammenhang gebracht. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene, potenziell tödliche Krankheit.
- 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 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)

DuoPlavin 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.)

Sonstige Bestandteile

DuoPlavin 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 Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit assoziiertem Blutungsrisiko

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund des möglichen additiven Effekts. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln

mit assoziiertem Blutungsrisiko sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von DuoPlavin 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

DuoPlavin 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 DuoPlavin 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 DuoPlavin 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, 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 Abschnitt 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 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 redu-

zieren, wie H₂-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 (PK) 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 konkurriert 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 DuoPlavin 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 Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Varizel-

lenimpfung 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 im Rahmen von 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, Kalzium-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 DuoPlavin durchgeführt worden sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Einnahme von DuoPlavin während der Schwangerschaft vor. DuoPlavin 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 DuoPlavin im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert.

Clopidogrel:

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Ent-

wicklung, 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 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 Fetus 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 aggregationshemmenden 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 DuoPlavin sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität für DuoPlavin vor. In Tierstudien konnte nicht nachgewiesen werden, dass Clopidogrel die

Fertilität beeinträchtigt. Es ist nicht bekannt, ob der ASS-Anteil in DuoPlavin die Fertilität beeinflusst.

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

DuoPlavin 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 42.000 Patienten untersucht, von denen über 30.000 Patienten mit Clopidogrel plus ASS und mehr als 9.000 Patienten für ein Jahr oder länger behandelt wurden. Die in den vier großen Studien CAPRIE (eine Studie, welche die Therapie mit Clopidogrel allein mit ASS vergleicht) und CURE, CLARITY und COMMIT (Studien, die Clopidogrel plus ASS mit ASS allein vergleichen) beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen werden nachfolgend diskutiert. Unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit waren in der CAPRIE-Studie 75 mg Clopidogrel pro Tag insgesamt vergleichbar mit 325 mg ASS pro Tag. Zusätzlich zu den Erfahrungen aus klinischen Studien wurden Nebenwirkungen 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 Therapie mehr als 5 Tage vor dem Eingriff beendet hatten. Bei Patienten, die die Therapie innerhalb von 5 Tagen 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 ASS allein erhöht. Die Inzidenz schwerer Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis war in allen Subgruppen, definiert nach Basischarakteristika und Art der fibrinolytischen oder Heparin-Therapie, konsistent.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit Clopidogrel allein, mit ASS allein oder mit Clopidogrel in Kombination mit ASS entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wur-

den, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Konventionen: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

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 Salicylats. 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. Salicylatkonzentrationen im Plasma über 300 mg/l (1,67 mmol/l) deuten auf eine Intoxikation hin.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, 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, Pancytopenie, Bitytopenie*, 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 Acetylsalicylsäure*
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 Lebensmittelallergie*
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, Schwindel/Benommenheit		Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okulär, retinal)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	Hörverlust* oder Tinnitus*
Gefäßerkrankungen	Hämatome			schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis (einschließlich Purpura Schönlein-Henoch*), Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutungen), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonie, nicht kardiogenes Lungenödem bei chronischer Anwendung und im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Acetylsalicylsäure*, 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. Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagitis, Ösophagusulzera, Perforation, erosive Gastritis, erosive Duodenitis, gastroduodenale Ulzerationen/Perforationen)*, Erkrankungen des unteren Gastrointestinaltrakts (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 Acetylsalicylsäure auftreten sowie bei Patienten mit oder ohne Warnsymptome oder schwerwiegende GI-Ereignisse in der Vorgeschichte*. Kolitis (einschließlich ulzeröser und lymphozytärer Kolitis), Stomatitis, akute Pankreatitis im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Acetylsalicylsäure*
Leber- und Gallenerkrankungen				akutes Leberversagen, Leberschädigung, hauptsächlich hepatozellulär*, Hepatitis, Erhöhung der Leberenzyme*, Leberwerte außerhalb der Norm, chronische Hepatitis*

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Hautblutungen (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme), akut generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus, fixes Exanthem*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				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, Anstieg des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutungen an Einstichstellen			Fieber
Untersuchungen		verlängerte Blutungszeit, verminderte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl		

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

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

Eine Überdosierung mit einer fixen Kombination von ASS und Clopidogrel 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 Acetylsalicylsäure auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn eine toxische Dosis eingenommen wurde, ist eine Krankenhauseinweisung 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: Anti-thrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC30.

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 P2Y₁₂-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 Thrombozytenneubildung. Die Plättchenaggregation, die durch andere Agonisten als ADP induziert wird, wird ebenfalls gehemmt, weil die Verstärkung der Plättchenaktivierung durch freigesetztes 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 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.

Acetylsalicylsäure inhibiert die Plättchenaggregation durch die irreversible Hemmung der Prostaglandin-Cyclooxygenase. Hierdurch wird die Synthese des Thromboxans A₂, welches die Plättchenaggregation und Vasokonstriktion induziert, gehemmt. Dieser Effekt hält über die gesamte Lebenszeit der Thrombozyten an.

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 Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Clopidogrel plus ASS wurden in den drei

Doppelblindstudien CURE, CLARITY und COMMIT mit zusammen über 61.900 Patienten untersucht, in denen Clopidogrel plus ASS mit ASS allein, jeweils in Kombination mit anderen Standardtherapien, verglichen wurde.

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 Initialdosis mit anschließend täglich 75 mg Clopidogrel, $n = 6.259$) plus ASS (75–325 mg einmal täglich) oder ASS (75–325 mg einmal täglich) allein ($n = 6.303$), 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 GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt. Heparine wurden bei über 90 % der Patienten eingesetzt, und die relative Blutungsrate zwischen Clopidogrel plus ASS und ASS allein 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-plus-ASS-Gruppe 582 (9,3 %) und in der Gruppe mit ASS allein 719 (11,4 %) – eine 20%ige Reduktion des relativen Risikos (RRR) (95 % CI von 10–28 %; $p = 0,00009$) zu Gunsten der Gruppe mit Clopidogrel plus ASS. 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 aortokoronare Bypassoperation (CABG) 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) und von 14 % (CI: –31,6; 44,2). 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 thrombolytischer Therapie (relative Risikoreduktion = 43,3 %; CI: 24,3 %; 57,5 %) und an GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (relative Risikoreduktion = 18,2 %; CI: 6,5 %; 28,3 %).

Die Zahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlag-

anfall oder refraktäre Ischämie), betrug in der Gruppe unter Clopidogrel plus ASS 1.035 (16,5 %) und in der Gruppe unter ASS allein 1.187 (18,8 %) – eine relative Risikoreduktion zu Gunsten der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe von 14 % (95 % CI von 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 ASS allein). 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 relative Risikoreduktion (RRR) um 26,2 % in Bezug auf den co-primären Endpunkt (CV-Tod, MI, Schlaganfall) und eine ebenfalls signifikante RRR um 23,9 % für den zweiten co-primären Endpunkt (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie) erzielte. Außerdem warf das Sicherheitsprofil von Clopidogrel in dieser Subgruppe keine besonderen Bedenken auf. Daher stehen die Ergebnisse dieser Untergruppe im Einklang mit den Ergebnissen der gesamten Studie.

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

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

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

In die COMMIT-Studie (2 x 2 faktorielles Design) wurden 45.852 Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen mit Verdacht auf Herzinfarkt und typischen EKG-Veränderungen (z.B. ST-Strecken-Hebung, ST-Strecken-Senkung oder Linksschenkelblock) vorstellten. Die Patienten erhielten Clopidogrel (75 mg pro Tag, $n = 22.961$) plus ASS (162 mg pro Tag) oder ASS allein (162 mg pro 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 ≥ 60 Jahre bei 58,4 % (26 % ≥ 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für DuoPlavin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der koronaren Atherosklerose gewährt (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. 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 (je nach 98 % und 94 %). *In vitro* bleibt die

Bindung über einen weiten Konzentrationsbereich ungesättigt.

Biotransformation

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

C_{max} des aktiven Metaboliten ist nach einmaliger Gabe der 300-mg-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 ^{14}C -markiertem Clopidogrel wurden beim Menschen innerhalb von 120 Stunden ca. 50 % im Urin und ca. 46 % im Stuhl ausgeschieden. Nach einer einmaligen oralen Gabe von 75 mg hat Clopidogrel eine Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit des hauptsächlich zirkulierenden (inaktiven) Metaboliten betrug sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Gabe 8 Stunden.

Pharmakogenetik

CYP2C19 ist sowohl an der Bildung des aktiven Metaboliten wie 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 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 de-

nen 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 μ M ADP) von 24 % (24 Stunden) und 37 % (Tag 5) vermindert, im Vergleich zu einer durchschnittlichen IPA von 39 % (24 Stunden) und 58 % (Tag 5) bei schnellen Metabolisierern und 37 % (24 Stunden) und 60 % (Tag 5) bei intermediären Metabolisierern. Wenn langsame Metabolisierer 600 mg/150 mg erhielten, war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel größer als mit der 300-mg-/75-mg-Dosierung. Außerdem betrug die IPA 32 % (24 Stunden) und 61 % (Tag 5) und war damit höher als bei langsamen Metabolisierern, die die 300-mg-/75-mg-Dosierung erhielten, und vergleichbar mit den anderen CYP2C19-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 μ M 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 Stent-Thrombosen 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 Metabolisierungstatus 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 Blutungszeit war auch in beiden Gruppen ähnlich.

Rasse

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

Acetylsalicylsäure (ASS):

Resorption

Nach der Resorption wird die in DuoPlavin enthaltene ASS zu Salicylsäure hydrolysiert, deren Plasmaspitzenkonzentration innerhalb von 1 Stunde erreicht wird, so dass ASS 1,5–3 Stunden nach der Einnahme im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.

Verteilung

ASS wird kaum an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen ist niedrig (10 l). Der Metabolit Salicylsäure wird dagegen in großem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden, aber die Bindung

ist konzentrationsabhängig (nicht linear). In niedrigen Konzentrationen (< 100 Mikrogramm/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 DuoPlavin enthaltene ASS wird im Plasma schnell zu Salicylsäure hydrolysiert. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 0,3 und 0,4 Stunden für ASS-Dosen von 75 bis 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 als Metabolit der ASS aus DuoPlavin 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 renale Clearance freier Salicylsäure von < 5 % auf > 80 % an. Nach therapeutischen Dosen werden im Urin ca. 10 % als freie Salicylsäure, 75 % als Salicylursäure, 10 % als Phenol- und 5 % als Acylglukuronid der Salicylsäure wiedergefunden.

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

Acetylsalicylsäure

Toxizitätsstudien haben gezeigt, dass die Toxizität von ASS nach einmaliger oraler Verabreichung niedrig ist. Bei wiederholter Verabreichung wurde gezeigt, dass bis zu 200 mg/kg pro 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. Mit ASS wurden keine bedenklichen genotoxischen oder klastogenen Effekte gefunden. Obwohl formal keine Kanzerogenitätsstudien mit ASS durchgeführt wurden, wurde gezeigt, dass ASS kein Tumor-Promoter ist.

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

Bei Tieren erbrachte die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers einen erhöhten Fruchtabgang vor und nach Implantation und eine erhöhte embryo-fetale Letalität. Weiterhin wurden bei Tieren erhöhte Raten verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, berichtet, wenn während der Organogenese ein Prostaglandinsynthesehemmer verabreicht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Mannitol (E 421)
Macrogol (6000)
Mikrokristalline Cellulose
Hypollose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Maisstärke
Hydriertes Rizinusöl
Stearinsäure
Hochdisperses Siliciumdioxid

Überzug

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

Poliermittel

Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28 und 84 Filmtabletten.
Perforierte Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1 und 100 × 1 Filmtablette.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/10/619/008 – Umkarton mit 14 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/009 – Umkarton mit 28 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/010 – Umkarton mit 30 × 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/011 – Umkarton mit 50 × 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/012 – Umkarton mit 84 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/013 – Umkarton mit 90 × 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen
EU/1/10/619/014 – Umkarton mit 100 × 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. März 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: +49 (0)1 80 2 22 20 10*

Telefax: +49 (0)1 80 2 22 20 11*

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min
(Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt