

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten  
DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

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

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 7 mg Lactose und 3,3 mg hydriertes Rizinusöl.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

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).

### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

Gelb, oval, leicht bikonvex mit Prägung „C75“ auf der einen Seite und „A75“ auf der anderen Seite.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

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 Sekundärprävention 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 (*percutaneous coronary intervention* - PCI) ein Stent implantiert wurde,
- akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (*ST-segment elevation myocardial infarction* - STEMI) bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen (einschließlich Patienten, denen ein Stent implantiert wird), oder bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische/fibrinolytische Therapie infrage kommt.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Erwachsene und ältere Patienten*

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

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

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

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

Nach Einleitung der Behandlung mit getrennter Gabe von Clopidogrel und ASS wird die fixe Kombination DuoPlavin zur Erhaltungstherapie eingesetzt und ersetzt somit die einzelnen Clopidogrel- und ASS-haltigen Arzneimittel.

- *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:*
  - Bei medizinisch behandelten Patienten sollte die DuoPlavin-Therapie 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 PCI vorgesehen ist, sollte die DuoPlavin-Therapie so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für bis zu 12 Monate fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Dosis vergessen wurde:

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

#### *Blutungen und hämatologische Störungen*

Wegen des Risikos für Blutungen und hämatologische Nebenwirkungen sollte sofort eine Bestimmung des Blutbildes und/oder ein anderes geeignetes Testverfahren erwogen werden, wenn während der Behandlung der klinische Verdacht auf eine Blutung entsteht (siehe Abschnitt 4.8). Als dual wirkendes thrombozytenaggregationshemmendes Arzneimittel sollte 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), starke CYP2C19-Induktoren, Thrombolytika oder andere mit einem Blutungsrisiko assoziierte Arzneimittel wie Pentoxifyllin erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos wird eine dreifache Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel + ASS + Dipyridamol) zur Sekundärprävention von Schlaganfällen bei Patienten mit akutem nicht kardioembolischem ischämischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Die Patienten sollten hinsichtlich jeglicher Blutungszeichen einschließlich okkultur Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von 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 eine verminderte Wirkung 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).

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 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).

#### *Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*

Es wurde von einer Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bei Patienten berichtet, die NSAR wie ASS einnahmen. Einige dieser Ereignisse waren tödlich oder lebensbedrohlich. DRESS zeigt sich typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, durch Fieber, Ausschlag, Lymphadenopathie und/oder Gesichtsschwellung. Andere klinische Ausprägungen können Hepatitis, Nephritis, hämatologische Anomalien, Myokarditis oder Myositis einschließen. Manchmal können die Symptome von DRESS einer akuten Virusinfektion ähneln. Eine Eosinophilie tritt häufig auf. Da diese Erkrankung variabel im Erscheinungsbild ist, können andere Organsysteme, die hier nicht aufgeführt sind, beteiligt sein. Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Ausprägungen einer Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, obwohl kein Ausschlag sichtbar ist. Treten solche Anzeichen oder Symptome auf, muss ASS abgesetzt und der Patient sofort untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### *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.)

Bei Patienten, die gleichzeitig Nicorandil und NSAR einschließlich ASS und Lysinacetylsalicylat (LAS) erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Sonstige Bestandteile*

DuoPlavin enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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*

#### *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. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung starker CYP2C19-Induktoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### CYP2C19-Inhibitoren

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

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

#### Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)

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

In Beobachtungsstudien und klinischen Prüfungen wurden widersprüchliche Daten zu den klinischen Auswirkungen dieser pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Wechselwirkung, wie schweren kardiovaskulären Ereignissen, 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 H<sub>2</sub>-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 geboosterter ART behandelt wurden. Obwohl die klinische Relevanz dieser Befunde unbekannt ist, gab es spontane Berichte von HIV-infizierten Patienten, die mit durch Ritonavir geboosterter ART behandelt wurden und unter Clopidogrel-Behandlung 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 geboosterter ART abgeraten werden.

#### 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 signifikanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Clopidogrel zusammen mit Atenolol, Nifedipin oder einer Kombination aus Atenolol und Nifedipin gegeben wurde. Auch eine gleichzeitige Gabe von

Phenobarbital oder Östrogen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Clopidogrel.

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

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

CYP2C8-Substrate: Clopidogrel erhöht nachweislich die Repaglinid-Exposition bei Probanden. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die gesteigerte Repaglinid-Exposition auf einer Inhibition von CYP2C8 durch den glukuronidierten 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).

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

#### *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 Varizellen-Impfung keine Salicylate erhalten. Nach Anwendung von Salicylaten während einer Varizellen-Infektion 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.

#### Nicorandil

Bei Patienten, die gleichzeitig Nicorandil und NSAR einschließlich ASS und LAS erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen wie gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen und Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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, Kalziumantagonisten, Cholesterinsenker, Koronarvasodilatoren, 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.

Wie auch bei anderen oralen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren besteht bei gleichzeitiger Anwendung von Opioidagonisten die Möglichkeit einer verzögerten und verminderten Clopidogrel-Resorption, vermutlich aufgrund einer verlangsamten Magenentleerung. 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.

## **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 Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

### ASS:

Niedrige Dosierung (bis zu 100 mg/Tag):

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

Dosierungen von 100–500 mg/Tag:

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

Dosierungen von 500 mg/Tag und mehr:

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

In der TARDIS-Studie traten bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem ischämischem Schlaganfall, die eine intensive Thrombozytenaggregationshemmung mit drei Wirkstoffen (ASS + Clopidogrel + Dipyridamol) erhielten, häufiger Blutungen und schwerere Blutungen auf als bei Patienten, die entweder nur Clopidogrel oder eine Kombination aus ASS und Dipyridamol erhielten (bereinigtes gemeinsames *Odds Ratio* [OR] 2,54, 95 % CI 2,05–3,16,  $p < 0,0001$ ).

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Nebenwirkungen, die mit Clopidogrel allein, mit ASS allein oder mit Clopidogrel in Kombination mit ASS entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Konventionen: häufig ( $\geq 1/100$  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.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten, nicht bekannt</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie	Neutropenie, einschließlich schwerer Neutropenie	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, siehe Abschnitt 4.4), Knochenmarksversagen*, aplastische Anämie, Panzytopenie, Bizytopenie*, Agranulozytose, schwere Thrombozytopenie, erworbene Hämophilie A, Granulozytopenie, Anämie, hämolytische Anämie bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-)Mangel* (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt
Herzerkrankungen				Kounis-Syndrom (allergische vasospastische Angina/allergischer Myokardinfarkt) im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Acetylsalicylsäure* oder Clopidogrel**
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktischer Schock*, Serumkrankheit, anaphylaktoide Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittelüberempfindlichkeit 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)**; 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, Ageusie
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okular, retinal)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	Hörverlust* oder Tinnitus*
Gefäßkrankungen	Hämatome			schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis (einschließlich Purpura Schönlein-Henoch*), Hypotonie

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt
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*

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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) (siehe Abschnitt 4.4)*, erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus, fixes Exanthem*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäko- mastie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				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, Ödem*
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“.

#### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Clopidogrel

Eine Clopidogrel-Überdosierung 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.

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: Antithrombotische 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 P2Y<sub>12</sub>-Thrombozytenrezeptor sowie die anschließende ADP-vermittelte Aktivierung des Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes, sodass 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 A<sub>2</sub>, 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 Anzahl 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 %;  $p = 0,00009$ ) zugunsten 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 Stentimplantation 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) bzw. 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 Anzahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlaganfall 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 zugunsten 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 Stentimplantation 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, einer prospektiven Subgruppenanalyse der CLARITY-Studie (CLARITY PCI) 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 angiografisch nachgewiesener Verschluss der infarktbezogenen Arterie, Tod oder Reinfarkt vor der Koronarangiografie. Für Patienten, die keiner Angiografie unterzogen wurden, bestand der primäre Endpunkt aus Tod oder Reinfarkt bis Tag 8 oder bis zur Krankenhausentlassung. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 19,7 %, der Anteil der Patienten  $\geq 65$  Jahre bei 29,2 %. Insgesamt erhielten 99,7 % der Patienten Fibrinolytika (fibrinspezifisch: 68,7 %, nicht fibrinspezifisch: 31,1 %), 89,5 % Heparin, 78,7 % 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 % zugunsten von Clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %;  $p < 0,001$ ), hauptsächlich beruhend auf der Reduktion von Verschlüssen infarktbezogener Arterien. Dieser Vorteil war konsistent in allen präspezifizierten Subgruppen einschließlich Alter und Geschlecht der Patienten, Infarktlokalisierung und Art des Fibrinolytikums oder Heparins.

Die Subgruppenanalyse der **CLARITY-PCI-Studie** umfasste 1.863 STEMI-Patienten, die sich einer PCI unterzogen. Bei Patienten, die 300 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis erhielten ( $n = 933$ ), war die Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach der PCI signifikant geringer verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten ( $n = 930$ ) (3,6 % unter Clopidogrel-Vorbehandlung vs. 6,2 % unter Placebo, OR: 0,54; 95 % CI: 0,35–0,85;  $p = 0,008$ ). Die Patienten, die 300 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis erhielten, zeigten eine signifikante Reduktion in der Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall über 30 Tage nach der PCI im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten (7,5 % unter Clopidogrel-Vorbehandlung vs. 12,0 % unter Placebo, OR: 0,59; 95 % CI: 0,43–0,81;  $p = 0,001$ ). Jedoch war dieser kombinierte Endpunkt bei Betrachtung der Gesamtpopulation der CLARITY-Studie als sekundärer Endpunkt nicht statistisch signifikant. Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Raten schwerer oder leichter Blutungen zwischen beiden Behandlungen beobachtet (2,0 % unter Clopidogrel-Vorbehandlung vs. 1,9 % unter Placebo,  $p > 0,99$ ). Die Ergebnisse dieser Analyse unterstützen eine frühzeitige Anwendung einer Clopidogrel-Aufsättigungsdosis bei einem STEMI und die Strategie einer routinemäßigen Clopidogrel-Vorbehandlung bei Patienten, die sich einer PCI unterziehen.

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  $\geq 60$  Jahre bei 58,4 % (26 %  $\geq 70$  Jahre) und 54,5 % erhielten Fibrinolytika.

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

#### Langzeitbehandlung (12 Monate) mit Clopidogrel plus ASS bei STEMI-Patienten nach einer PCI

##### **CREDO** (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde in den Vereinigten Staaten und Kanada durchgeführt, um den Nutzen einer Langzeitbehandlung (12 Monate) mit Clopidogrel nach einer PCI zu untersuchen. Es wurden 2.116 Patienten randomisiert, die 3 bis 24 Stunden vor der PCI eine Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel ( $n = 1.053$ ) oder ein Placebo ( $n = 1.063$ ) erhielten. Alle Patienten erhielten zusätzlich 325 mg ASS. Danach erhielten alle Patienten in beiden Gruppen 75 mg Clopidogrel/Tag bis Tag 28. Von Tag 29 bis in Monat 12 erhielten die Patienten in der Clopidogrel-Gruppe 75 mg Clopidogrel/Tag und in der Kontrollgruppe Placebo. Beide Gruppen erhielten während der gesamten Studie ASS (81 bis 325 mg/Tag). Nach einem Jahr wurde unter Clopidogrel eine signifikante Reduktion des kombinierten Risikos für Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall beobachtet (relative Reduktion um 26,9 %; 95 % CI: 3,9–44,4;  $p = 0,02$ ; absolute Reduktion um 3 %) im Vergleich zu Placebo. Es wurde kein signifikanter Anstieg in der Rate schwerer Blutungen (8,8 % unter Clopidogrel vs. 6,7 % unter Placebo,  $p = 0,07$ ) oder leichter Blutungen (5,3 % unter Clopidogrel vs. 5,6 % unter Placebo,  $p = 0,84$ ) nach einem Jahr beobachtet. Der Hauptbefund

dieser Studie ist, dass die Fortsetzung von Clopidogrel und ASS für zumindest ein Jahr zu einer statistisch und klinisch signifikanten Reduktion schwerer thrombotischer Ereignisse führt.

#### **EXCELLENT** (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Diese prospektive, unverblindete, randomisierte Studie wurde in Korea durchgeführt, um zu untersuchen, ob nach Implantation arzneimittelfreisetzender Stents eine 6-monatige duale Thrombozytenaggregationshemmung (*dual antiplatelet therapy* - DAPT) einer 12-monatigen DAPT nicht unterlegen ist. Die Studie schloss 1.443 Patienten ein, die sich einer Implantation unterzogen und die randomisiert entweder 6 Monate lang eine DAPT erhielten (100–200 mg ASS/Tag plus 75 mg Clopidogrel/Tag über 6 Monate und danach ASS allein bis zu 12 Monate) oder 12 Monate lang eine DAPT erhielten (100–200 mg ASS/Tag plus 75 mg Clopidogrel/Tag über 12 Monate). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz einer *target vessel failure* (zusammengesetzt aus Herztod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung des Zielgefäßes), welches der primäre Endpunkt war, zwischen der 6-monatigen und der 12-monatigen DAPT-Gruppe beobachtet (HR = 1,14; 95 % CI: 0,70–1,86; p = 0,60). Darüber hinaus zeigte die Studie keinen signifikanten Unterschied im Sicherheitsendpunkt (zusammengesetzt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose oder schwerer Blutung nach *Thrombolysis in Myocardial Infarction* [TIMI] Definition) zwischen den 6- und 12-monatigen DAPT-Gruppen (HR = 1,15; 95 % CI: 0,64–2,06; p = 0,64). Der Hauptbefund dieser Studie war die Nicht-Unterlegenheit der 6-monatigen DAPT gegenüber der 12-monatigen DAPT bez. Risiko einer *target vessel failure*.

#### Deeskalation von P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren bei akutem Koronarsyndrom

Der Wechsel von einem potenteren P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorinhibitor 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 P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, Ticagrelor und Prasugrel, in ihren Schlüsselstudien steht in Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion wiederholt auftretender ischämischer Ereignisse (einschließlich akuter und subakuter Stentthrombose, Myokardinfarkt und Notrevaskularisation). 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 P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, überwiegend während der Erhaltungsphase 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 P2Y<sub>12</sub>-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 STEMI, 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, Notrevaskularisation und einer Blutung des *Bleeding Academic Research Consortium*-(BARC-)Grades  $\geq 2$  innerhalb eines Jahres 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  $\geq 2$  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 Thrombozytenreaktivität (*high platelet reactivity* – HPR) untersucht. Bei Vorliegen einer HPR  $\geq 46$  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, Myokardinfarkts, Schlaganfalls sowie Blutung eines BARC-Grades  $\geq 2$  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  $\geq 2$  (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 ( $p = 0,14$ ).

#### *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 (jeweils zu 98 % und 94 %). *In vitro* bleibt die Bindung über einen weiten Konzentrationsbereich ungesättigt.

### *Biotransformation*

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

$C_{\max}$  des aktiven Metaboliten ist nach einmaliger Gabe der 300-mg-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  $^{14}\text{C}$ -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 denen der CYP2C19-Genotyp der Patienten bestimmt werden kann.

Eine Cross-over-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  $\mu\text{M}$  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 Metaanalyse 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  $\mu$ 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 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.

#### Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel ist in diesen besonderen Patientengruppen 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, sodass ASS 1,5–3 Stunden nach der Einnahme im Plasma nicht mehr nachweisbar ist.

#### *Verteilung*

ASS wird kaum an Plasmaeiweiße gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen ist niedrig (10 l). Der Metabolit Salicylsäure wird dagegen in großem Ausmaß an Plasmaeiweiße gebunden, 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 Tumorpromoter 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 (6.000)  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)  
Maisstärke  
Hydriertes Rizinusöl  
Stearinsäure  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

##### *Überzug*

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

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

##### *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**

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28, 30 und 84 Filmtabletten.

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 14, 28 und 84 Filmtabletten.

Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 und 100 x 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 Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

EU/1/10/619/001 – Umkarton mit 14 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/002 – Umkarton mit 28 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/003 – Umkarton mit 30 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/004 – Umkarton mit 50 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/005 – Umkarton mit 84 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/006 – Umkarton mit 90 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/007 – Umkarton mit 100 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/015 – Umkarton mit 30 Filmtabletten in Aluminium-Blisterpackungen

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

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 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/011 – Umkarton mit 50 x 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 x 1 Filmtablette in Aluminium-Blisterpackungen  
EU/1/10/619/014 – Umkarton mit 100 x 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: 19. November 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Frankreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 75 mg Acetylsalicylsäure.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose und hydriertes Rizinusöl.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtablette  
50 x 1 Filmtablette  
84 Filmtabletten  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette  
30 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/619/001 14 Filmtabletten  
EU/1/10/619/002 28 Filmtabletten  
EU/1/10/619/003 30 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/004 50 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/005 84 Filmtabletten  
EU/1/10/619/006 90 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/007 100 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/015 30 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

DuoPlavin 75 mg/75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG / 14, 28 oder 84 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DuoPlavin 75 mg/75 mg Tabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG / 30, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DuoPlavin 75 mg/75 mg Tabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 100 mg Acetylsalicylsäure.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose und hydriertes Rizinusöl.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
30 x 1 Filmtablette  
50 x 1 Filmtablette  
84 Filmtabletten  
90 x 1 Filmtablette  
100 x 1 Filmtablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Entsorgung entsprechend den nationalen Anforderungen

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/10/619/008 14 Filmtabletten  
EU/1/10/619/009 28 Filmtabletten  
EU/1/10/619/010 30 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/011 50 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/012 84 Filmtabletten  
EU/1/10/619/013 90 x 1 Filmtablette  
EU/1/10/619/014 100 x 1 Filmtablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

DuoPlavin 75 mg/100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG / 14, 28 oder 84 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DuoPlavin 75 mg/100 mg Tabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG / 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Tabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DuoPlavin 75 mg/100 mg Tabletten  
Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten Clopidogrel/Acetylsalicylsäure

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DuoPlavin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DuoPlavin beachten?
3. Wie ist DuoPlavin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DuoPlavin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist DuoPlavin und wofür wird es angewendet?

DuoPlavin enthält Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Plättchenhemmer bezeichnet werden. Blutplättchen (Thrombozyten) sind sehr kleine Zellen im Blut, die sich während der Bildung eines Blutpfropfs zusammenklumpen. Plättchenhemmer verhindern dieses Zusammenklumpen in bestimmten Blutgefäßtypen (Arterien) und verringern auf diese Weise das Risiko der Entstehung von Blutgerinnseln (ein Vorgang, der Atherothrombose genannt wird).

DuoPlavin wird von Erwachsenen eingenommen, um die Bildung von Blutgerinnseln in „verkalkten“ Arterien zu verhindern, was zu atherothrombotischen Ereignissen, wie beispielsweise Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod, führen kann.

Sie haben DuoPlavin anstelle von zwei getrennten Arzneimitteln, Clopidogrel und ASS, zur Verhinderung von Blutgerinnseln verschrieben bekommen, weil Sie eine Episode mit starkem Brustschmerz erlitten haben, bekannt als „instabile Angina“ oder Herzinfarkt („Myokardinfarkt“). Um dies zu behandeln, kann Ihnen Ihr Arzt eine Gefäßstütze (Stent) in die verschlossene oder verengte Arterie eingesetzt haben, um den Blutfluss wiederherzustellen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DuoPlavin beachten?

**DuoPlavin darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Clopidogrel, Acetylsalicylsäure (ASS) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie überempfindlich gegen bestimmte andere Arzneimittel sind, sogenannte nicht steroidale antientzündliche Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken eingesetzt werden,
- wenn Sie gleichzeitig an Asthma, schnupfenartigen Symptomen (laufende Nase) und Nasenpolypen (Wucherungen in der Nase) leiden,

- wenn Sie eine akute Blutung haben, beispielsweise verursacht durch ein Magengeschwür oder eine Hirnblutung,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden,
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden,
- wenn Sie im letzten Schwangerschaftstrimester sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie Ihren Arzt informieren, bevor Sie DuoPlavin einnehmen:

- wenn Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben, dies kann sein:
  - eine Krankheit, aufgrund derer Sie ein erhöhtes Risiko für innere Blutungen haben (beispielsweise ein Magengeschwür),
  - eine Blutgerinnungsstörung, die Sie anfällig für innere Blutungen macht (d. h. für Blutungen in Gewebe, Organen oder Gelenken Ihres Körpers),
  - wenn Sie vor Kurzem eine schwere Verletzung hatten,
  - wenn Sie sich vor Kurzem einer Operation unterzogen haben (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe),
  - wenn Sie sich innerhalb der nächsten 7 Tage einer Operation (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe) unterziehen müssen.
- wenn sich bei Ihnen in den letzten sieben Tagen ein Blutgerinnsel in einer Hirnarterie gebildet hat (ischämischer Schlaganfall),
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben,
- wenn Sie in der Vergangenheit Asthma hatten oder bei Ihnen Allergien aufgetreten sind, einschließlich Allergien gegenüber jedem Arzneimittel, das zur Behandlung Ihrer Erkrankung angewendet wird,
- wenn Sie an Gicht leiden,
- wenn Sie Alkohol trinken, aufgrund des erhöhten Risikos für Blutungen oder Schäden im Magen-Darm-Trakt,
- wenn Sie eine Krankheit haben, die sich Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD-)Mangel nennt, aufgrund des Risikos einer bestimmten Form von Blutarmut (Anämie, geringe Anzahl an roten Blutkörperchen).

Wenn Sie DuoPlavin einnehmen:

- Sie sollten Ihren Arzt informieren,
  - wenn ein chirurgischer bzw. zahnärztlicher Eingriff geplant ist,
  - wenn Sie an Magen- oder Bauchschmerzen oder Magen- oder Darmblutungen (rot oder schwarz gefärbter Stuhl) leiden.
- Sie sollten Ihren Arzt auch unverzüglich informieren, wenn sich bei Ihnen ein Krankheitsbild entwickelt, bekannt als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bzw. TTP, das Fieber und Blutungen unter der Haut einschließt, die wie kleine, rote Pünktchen aussehen. Dies kann mit einer unerklärlichen, ausgeprägten Müdigkeit, Verwirrtheit und einer Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht) verbunden sein (siehe Abschnitt 4).
- Wenn Sie sich schneiden oder verletzen, kann die Blutung eventuell länger als sonst andauern. Dies hängt mit der Wirkung Ihres Arzneimittels zusammen, da es die Gerinnung des Blutes hemmt. Kleinere Schnitte und Verletzungen, wie sie z. B. auftreten können, wenn Sie sich schneiden oder rasieren, sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem aufgrund der Blutung besorgt sind, sollten Sie sich mit Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Ihr Arzt kann Bluttests anordnen.
- Sie sollten Ihren Arzt unverzüglich informieren, wenn Sie Symptome oder Anzeichen einer Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) entwickeln, die grippeähnliche Symptome und Ausschlag mit Fieber, vergrößerte Lymphknoten und die Zunahme eines Typs der weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) umfassen können. Andere Bluttestergebnisse außerhalb der Norm können erhöhte Leberenzymwerte beinhalten (aber sind nicht darauf beschränkt) (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

## **Kinder und Jugendliche**

DuoPlavin ist nicht für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren vorgesehen. Es gibt möglicherweise einen Zusammenhang zwischen Acetylsalicylsäure (ASS) und dem Reye-Syndrom, wenn Präparate, die ASS enthalten, Kindern oder Jugendlichen mit einer viralen Infektion gegeben werden. Das Reye-Syndrom ist eine sehr seltene Krankheit, die tödlich sein kann.

## **Einnahme von DuoPlavin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Manche Arzneimittel können die Anwendung von DuoPlavin beeinflussen und umgekehrt kann DuoPlavin die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Arzneimittel, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können, wie
  - orale Antikoagulanzen, Arzneimittel, die zur Verminderung der Blutgerinnung verwendet werden,
  - ASS oder andere nicht steroidale antientzündliche Arzneimittel (Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken),
  - Heparin oder andere Arzneimittel in Spritzen, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern,
  - Ticlopidin oder andere Arzneimittel zur Verhinderung des Zusammenklumpens von Blutplättchen,
  - selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fluoxetin oder Fluvoxamin), Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung einer Depression eingesetzt werden,
  - Rifampicin (zur Behandlung schwerer Infektionen),
- Omeprazol oder Esomeprazol, Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden,
- Methotrexat, ein Arzneistoff zur Behandlung einer ernsthaften Gelenkerkrankung (rheumatoide Arthritis) oder Hauterkrankung (Psoriasis),
- Acetazolamid, ein Arzneimittel zur Behandlung des Glaukoms (erhöhter Augendruck) oder der Epilepsie oder zur Erhöhung des Harnflusses,
- Probenecid, Benzbromaron oder Sulfinpyrazon, die zur Behandlung der Gicht eingesetzt werden,
- Fluconazol oder Voriconazol, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen,
- Efavirenz oder Tenofovir oder andere antiretrovirale Arzneimittel (zur Behandlung von HIV-Infektionen),
- Valproinsäure, Valproat oder Carbamazepin, Arzneimittel zur Behandlung einiger Formen der Epilepsie,
- Windpocken-Impfstoff, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Windpocken oder Gürtelrose, innerhalb von 6 Wochen vor der DuoPlavin-Einnahme oder wenn Sie akut an einer Infektion mit Windpocken oder Gürtelrose leiden (siehe Abschnitt 2 „Kinder und Jugendliche“),
- Moclobemid, Arzneimittel zur Behandlung einer Depression,
- Repaglinid, Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes,
- Paclitaxel, Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen,
- Nicorandil, Arzneimittel zur Behandlung von herzbedingten Brustschmerzen,
- Opioide: Während der Behandlung mit Clopidogrel sollten Sie Ihren Arzt informieren, bevor Ihnen ein Opioid (zur Behandlung starker Schmerzen) verschrieben wird.
- Rosuvastatin (zur Senkung Ihres Cholesterinspiegels).

Sie sollten jede andere Behandlung mit Clopidogrel abbrechen, solange Sie DuoPlavin einnehmen.

Eine gelegentliche Einnahme von ASS (nicht mehr als 1.000 mg innerhalb von 24 Stunden) ist im Allgemeinen unbedenklich. Eine darüber hinausgehende langfristige Einnahme von ASS sollte jedoch mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie DuoPlavin nicht während des dritten Schwangerschaftstrimesters.

Dieses Arzneimittel sollten Sie während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters möglichst nicht einnehmen.

Sollten Sie schwanger sein oder sollte der Verdacht auf eine Schwangerschaft bestehen, fragen Sie vor der Einnahme von DuoPlavin Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls Sie während der Behandlung mit DuoPlavin schwanger werden, teilen Sie dies Ihrem Arzt unverzüglich mit, da die Einnahme von DuoPlavin in der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie nicht stillen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

DuoPlavin sollte sich nicht ungünstig auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

### **DuoPlavin enthält Lactose.**

Bitte nehmen Sie DuoPlavin erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden (z. B. Lactose).

### **DuoPlavin enthält hydriertes Rizinusöl.**

Dieses kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

## **3. Wie ist DuoPlavin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich eine Tablette DuoPlavin, unabhängig von den Mahlzeiten mit einem Glas Wasser einzunehmen.

Sie sollten Ihr Arzneimittel täglich zur gleichen Zeit einnehmen.

Ihr Arzt wird die Zeitdauer, während der Sie DuoPlavin einnehmen müssen, entsprechend Ihrer Erkrankung bestimmen. Wenn Sie einen Herzinfarkt hatten, sollte es wenigstens für 4 Wochen verordnet werden. Auf jeden Fall müssen Sie es so lange einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet.

### **Wenn Sie eine größere Menge von DuoPlavin eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder nehmen Sie Kontakt mit der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses auf wegen des erhöhten Risikos für Blutungen.

### **Wenn Sie die Einnahme von DuoPlavin vergessen haben**

Falls Sie die Einnahme von DuoPlavin einmal vergessen haben und dies innerhalb der nächsten 12 Stunden merken, sollten Sie die Einnahme sofort nachholen und die nächste Tablette dann zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wenn Sie die Einnahme um mehr als 12 Stunden vergessen haben, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zum vorgesehenen nächsten Einnahmezeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um die vergessene Einnahme der Tablette nachzuholen.

Bei den Packungsgrößen mit 14, 28 und 84 Tabletten können Sie anhand des Kalenders auf der Blisterpackung überprüfen, an welchem Tag Sie die letzte DuoPlavin-Tablette eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von DuoPlavin abbrechen**

**Brechen Sie die Behandlung nicht ab, solange Ihr Arzt es nicht anordnet.** Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden oder wieder beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bei sich bemerken:**

- Fieber, Anzeichen einer Infektion oder schwere Abgeschlagenheit. Dies kann auf einer selten auftretenden Verringerung bestimmter Blutzellen beruhen.
- Anzeichen von Leberproblemen, wie Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen (Gelbsucht), eventuell im Zusammenhang mit Blutungen, die als rote Pünktchen unter der Haut erscheinen, und/oder Verwirrtheit (siehe unter Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hautausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.
- eine schwere Reaktion, die sich auf Haut, Blut und innere Organe auswirkt (DRESS) (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

**Die häufigsten unter DuoPlavin berichteten Nebenwirkungen sind Blutungen.** Blutungen können als Magen- oder Darmblutungen auftreten sowie als blaue Flecken, ungewöhnliche Blutungen und Blutergüsse unter der Haut (Hämatome), Nasenbluten oder Blut im Urin. In wenigen Fällen sind Blutungen aus Gefäßen im Auge, im Inneren des Kopfes (insbesondere bei älteren Patienten), in der Lunge oder in Gelenken berichtet worden.

#### **Wenn bei Ihnen während der Einnahme von DuoPlavin Blutungen länger anhalten**

Wenn Sie sich schneiden oder verletzen, kann die Blutung eventuell länger als sonst andauern. Dies hängt mit der Wirkung Ihres Arzneimittels zusammen, da es die Gerinnung des Blutes hemmt. Kleinere Schnitte und Verletzungen, wie sie z. B. auftreten können, wenn Sie sich schneiden oder rasieren, sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem aufgrund der Blutung verunsichert sind, sollten Sie sich mit Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen (siehe unter Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

#### **Andere Nebenwirkungen sind:**

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Kopfschmerzen, Magengeschwür, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, starke Blähungen, Hautausschläge, Juckreiz, Schwindel/Benommenheit, Kribbeln und Taubheitsgefühl.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Schwindel/Gleichgewichtsstörungen, Vergrößerung der Brustdrüsen bei Männern.

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und/oder Augen), Brennen im Bauch und/oder der Speiseröhre, starke Bauchschmerzen mit oder ohne Rückenschmerzen, Fieber, Atembeschwerden, mitunter verbunden mit Husten, allgemeine allergische Reaktionen (z. B. allgemeines Hitzegefühl mit plötzlichem allgemeinem Unwohlsein bis hin zur Ohnmacht), Schwellungen im Mundbereich, Blasenbildung der Haut, allergische Hautreaktionen, Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis),

niedriger Blutdruck, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Geschmacksveränderungen oder Geschmacksverlust, Entzündung kleiner Blutgefäße.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Magendurchbruch, Ohrenklingen, Hörverlust, plötzliche, lebensbedrohliche allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen mit Brust- oder Bauchschmerzen, Nierenerkrankung, Blutzuckerabfall, Gicht (Erkrankung mit schmerzhaft geschwollenen Gelenken, bedingt durch Harnsäurekristalle) und Verschlimmerung einer Lebensmittelallergie, eine bestimmte Form von Blutarmut (Anämie, geringe Anzahl an roten Blutkörperchen) (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“), Schwellungen.

Außerdem kann Ihr Arzt gegebenenfalls Veränderungen in Ihrem Blutbild oder des Urintests feststellen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist DuoPlavin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie irgendwelche sichtbaren Beschädigungen bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was DuoPlavin enthält**

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

Die Wirkstoffe sind: Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS). Jede Tablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 75 mg Acetylsalicylsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Mannitol (E 421), Macrogol (6.000), mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (5,0-16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Maisstärke, hydriertes Rizinusöl (siehe Abschnitt 2 „DuoPlavin enthält hydriertes Rizinusöl.“), Stearinsäure und hochdisperses Siliciumdioxid.
- Filmüberzug: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „DuoPlavin enthält Lactose.“), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).
- Poliermittel: Carnaubawachs.

### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

Die Wirkstoffe sind: Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS). Jede Tablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat) und 100 mg Acetylsalicylsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettkern: Mannitol (E 421), Macrogol (6.000), mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (5,0-16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen), Maisstärke, hydriertes Rizinusöl (siehe Abschnitt 2 „DuoPlavin enthält hydriertes Rizinusöl.“), Stearinsäure und hochdisperses Siliciumdioxid.
- Filmüberzug: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „DuoPlavin enthält Lactose.“), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172).
- Poliermittel: Carnaubawachs.

### **Wie DuoPlavin aussieht und Inhalt der Packung**

#### DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten

DuoPlavin 75 mg/75 mg Filmtabletten (Tabletten) sind oval, leicht bikonvex, gelb, mit der Prägung „C75“ auf der einen Seite und „A75“ auf der anderen Seite. DuoPlavin ist erhältlich in Umkartons mit:

- 14, 28, 30 und 84 Tabletten, verpackt in durchgehend aus Aluminium bestehenden Blisterpackungen.
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Tablette, verpackt in durchgehend aus Aluminium bestehenden Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

#### DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten

DuoPlavin 75 mg/100 mg Filmtabletten (Tabletten) sind oval, leicht bikonvex, rosafarben, mit der Prägung „C75“ auf der einen Seite und „A100“ auf der anderen Seite. DuoPlavin ist erhältlich in Umkartons mit:

- 14, 28 und 84 Tabletten, verpackt in durchgehend aus Aluminium bestehenden Blisterpackungen.
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 und 100 x 1 Tablette, verpackt in durchgehend aus Aluminium bestehenden Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

Hersteller:

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536 389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tel/Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im < Monat JJJJ >.**

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