

Gemeinsame Stellungnahme der KV Bayerns und der KV Westfalen-Lippe vom 21. Juni 2010

Hat das Salz einen Einfluss auf die Wirkung von Clopidogrel?

Der Wirkstoff Clopidogrel wird derzeit in drei verschiedenen Salzformen, als Hydrogensulfat, als Besilat und als Hydrochlorid, in Deutschland angeboten. Die Salze lösen sich im Magen-Darm-Trakt auf, das Salz dissoziiert ab und die freie Clopidogrel-Base wird resorbiert und wirkt nach zweifacher Metabolisierung am P2Y-Rezeptor der Thrombozyten. Eine unterschiedliche antiaggregatorische Wirkung der löslichen Salze ist daher aufgrund des Wirkmechanismus auch nicht zu erwarten.

Bei der Zulassung eines Generikums müssen die Zweitanbieter zeigen, dass ihr Präparat bio-äquivalent zu dem des Originalanbieters ist, das heißt adäquate Blutspiegel über die Zeit erzeugt. Für diesen Nachweis werden international Bioäquivalenzstudien nach der Leitlinie der europäischen Arzneimittelbehörde gefordert. In den Studien werden Blutkonzentrationsverläufe gemessen. Bei Bioäquivalenz ist von therapeutischer Äquivalenz auszugehen.

In einer Pressemitteilung vom 28. April 2010 zweifelte die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie die therapeutische Äquivalenz von Clopidogrel-Generika im Vergleich zum Original an. Dazu wird auf eine Studie verwiesen, die der Stellungnahme anhängt. In dieser zitierten Studie konnten Neubauer et al. allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel-Besilat und Clopidogrel-Hydrogensulfat bezogen auf die ermittelten Laborwerte feststellen. Somit beweist die Studie genau das Gegenteil der Aussage der Pressemitteilung. Für beide Salzformen konnte erneut eine hohe interindividuelle Variabilität gezeigt werden. Auch das in der Stellungnahme angeführte Beispiel der unterschiedlichen Metoprolol-Salze ist nicht richtig gewählt, da die Kinetik der Präparate dort von den Retardierungen, nicht von den Salzen abhängt.

Auf der Basis theoretischer Überlegungen, veröffentlichter Bioäquivalenzdaten und einer Crossover-Studie, die den Plättcheneffekt zweier Clopidogrelsalze untersuchte, gibt es keinen Hinweis auf einen therapeutischen Unterschied zwischen unterschiedlichen Clopidogrelsalzen.

Die Clopidogrel-Generika sind für die selben Indikationsgebiete zugelassen wie die Originalpräparate. Wir empfehlen, ein preiswertes Clopidogrel-Generikum zu verordnen.

Weitere Informationen erhalten Sie unter
Service-Telefon Verordnung: 0 18 05 / 90 92 90 - 30*
E-Mail: verordnungsberatung@kvb.de

*14 Cent pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz, maximal 42 Cent pro Minute aus Mobilfunknetzen



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2010

Stellungnahme der DGK zu Clopidogrel-Generika

Therapeutische Äquivalenz mit Original-Präparaten nicht eindeutig bewiesen

In einer aktuellen Stellungnahme zur Verordnung von Clopidogrel-Generika beim akuten Koronarsyndrom und nach Stent-Implantation stellt die Kommission für Klinische Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fest: Es fehlt der eindeutige Beweis für eine therapeutische Äquivalenz der Generika mit den Original-Präparaten, weitere Vergleichsstudien mit der Analyse kardiovaskulärer Endpunkte sind erforderlich.

Düsseldorf, 28. April 2010 – „Für die sichere Anwendung von Clopidogrel-Generika mit dem Inhaltsstoff Clopidogrel-Besilat beim akuten Koronarsyndrom und nach Stent-Implantation sind unseres Erachtens klinische Daten beziehungsweise Vergleichsstudien insbesondere bei der Behandlung von Frauen und älteren Patienten sowie für Kombinationstherapien zum Beispiel mit Acetylsalicylsäure und/oder Statinen notwendig“, so Dr. Irmtraut Kruck (Ludwigsburg), Mitglied der Kommission für klinische Kardiologie der DGK. „In Anbetracht der hohen Sterblichkeit bei einer Stentthrombose sieht die Kommission die Notwendigkeit für höchste Sicherheitsmaßstäbe. Sie hält daher vor einem Einsatz von Clopidogrel-Besilat bei Patienten nach Stent-Implantation klinische Vergleichsstudien der Clopidogrel-Präparate mit Clopidogrel-Besilat mit der Analyse kardiovaskulärer Endpunkte für erforderlich.“

Der aktuelle Anlass der Stellungnahme der DGK-Kommission: Seit 2009 sind Clopidogrel-Generika mit dem Inhaltsstoff Clopidogrel-Besilat im Handel, während die bis dahin verfügbaren Substanzen Plavix und Iscover das Clopidogrelsalz Hydrogensulfat enthalten. „Alle Daten der Clopidogrel-Generika wurden ausschließlich an gesunden Probanden erhoben“, bemängelt Prof. Dr. Harald Darius, ebenfalls Mitglied der Klinischen Kommission der DGK. „Im Gegensatz dazu gibt es für Clopidogrel-Hydrogensulfat klinische Daten an mehr als 130.000 Patienten.“

Für die Zulassung der Clopidogrel-Generika wurde nur die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentrationen und die Gesamtmenge der freigesetzten Substanz Clopidogrel zugrunde gelegt. Für den Einsatz der Generika-Präparate bei Akutem Koronar-Syndrom beziehungsweise Koronarinterventionen liegen keine klinischen Vergleichsstudien vor.

„Da Clopidogrel eine inaktive Substanz („Prodrug“) ist und keine pharmakokinetische Daten für den aktiven Metaboliten vorliegen, fehlt letztlich der eindeutige Beweis für eine therapeutische Äquivalenz“, so die Schlussfolgerung der Stellungnahme der Klinischen Kommission der DGK. „Der Einfluss des Salzanteiles auf die Pharmakokinetik ist nicht geklärt. Hier weisen wir auf die

unterschiedliche Wirkung von Metoprolol-Salzen hin. Bei einer 2009 veröffentlichten Crossover-Studie von Clopidogrel-Besilat und -Hydrogensulfat zeigte sich eine hohe interindividuelle Variabilität für beide Substanzen.“ (Neubauer et al.: Clin Res Cardiol (2009)

Kontakt:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Pressestelle
Prof. Dr. Eckart Fleck / Christiane Limberg
Achenbachstr. 43
40237 Düsseldorf
Tel.: 0211 / 600 692 – 61
E-Mail: limberg@dgk.org

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit heute mehr als 7000 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter www.dgk.org.

Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study.

Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG, Pepinghege F, Engelhardt A, Bulut D, Mügge A.

Clin Res Cardiol. 2009 Sep;98(9):533-40. Epub 2009 Jun 6.

Cardiovascular Center, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Gudrunstrasse 56, 44791, Bochum, Germany. horst.neubauer@rub.de

Abstract

BACKGROUND: Clopidogrel hydrogensulfate is a thienopyridine acting as an important antiplatelet agent alone or in combination with acetyl salicylic acid to prevent cardiovascular complications. A different clopidogrel salt, clopidogrel besylate, was approved in Germany as a "new drug" in May 2008. Only one study with 46 healthy men compared the plasma concentrations of both clopidogrel formulas. In our crossover study we measured the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate (CHS, clopidogrel bisulfate) and clopidogrel besylate (CB) using two techniques, whole blood impedance aggregometry and flow cytometry in healthy subjects. **METHODS:** Twenty-one healthy volunteers (14 male, 7 female, mean age 36.3 years) were treated either with CHS or CB (300 mg loading, followed by 75 mg/day) and after a wash-out period of at least 21 days, the participants were switched to the other clopidogrel salt in a crossover design. Blood samples were drawn before and 2, 4 and 48 h after the initial dose was taken. Flow cytometry measurements of CD62P (P-selectin) expression were done at baseline and 48 h thereafter with three different ADP concentrations (5, 15, 50 micromol/L ADP). Whole blood impedance aggregometry testing (Chrono-log Model 590) was performed at baseline and after 2, 4 and 48 h with two ADP concentrations (5 and 20 micromol/L ADP). **RESULTS:** Using flow cytometry, the mean inhibitory effect of clopidogrel on the CD62P expression was similar and no significant differences were noted in subjects treated with either of the clopidogrel formulas for hydrogensulfate or besylate salt (5 micromol/L ADP: 8.12 +/- 5.53 CHS vs. 6.48 +/- 5.01 CB; 15 micromol/L ADP: 9.33 +/- 6.44 CHS vs. 8.99 +/- 8.27 CB; 50 micromol/L ADP: 11.17 +/- 6.81 CHS vs. 9.52 +/- 6.17 CB). It is important to note that clopidogrel CB shows similar and conspicuously high interindividual variability as was reported earlier on CHS. We observed both possibilities, subjects responding less to the hydrogensulfate salt, but better to the besylate salt, and vice versa. Using aggregometry, both salt formulas achieved similar inhibitory effects regarding initial platelet function (2 h/5 micromol/L ADP: CHS 4.5 +/- 3.66 Omega; CB 3.89 +/- 3.81 Omega and 4 h/5 micromol/L ADP: CHS 5.78 +/- 3.51 Omega; CB 4.89 +/- 4.03 Omega) as well as during the maintenance phase (48 h/5 micromol/L ADP: CHS 2.86 +/- 2.92 Omega; CB 3.43 +/- 3.06 Omega). Once again the aggregometry results for CB showed a similarly high interindividual variability as also holds true for CHS. Some subjects had a better antiplatelet effect with clopidogrel besylate and vice versa with clopidogrel hydrogensulfate. **CONCLUSION:** The crossover study using whole blood aggregometry and flow cytometry shows no overall significant difference in the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate as compared to clopidogrel besylate. However, it is important to note that besides high interindividual there is also high intraindividual variability between the two different clopidogrel formulas. We observed both: subjects responding less to besylate salt, but better to hydrogensulfate salt, and vice versa.

PMID: 19504141 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects.

Kim SD, Kang W, Lee HW, Park DJ, Ahn JH, Kim MJ, Kim EY, Kim SW, Nam HS, Na HJ, Yoon YR.

Clin Ther. 2009 Apr;31(4):793-803. Clinical Trial Center, Kyungpook National University Hospital, Jung-gu, Daegu, Republic of Korea.

Abstract

BACKGROUND: Clopidogrel, a potent antiplatelet agent, reduces the risk for thrombotic events in patients with atherothrombotic diseases. Clopidogrel is marketed primarily as a bisulfate salt. A different salt preparation of clopidogrel, clopidogrel besylate, has been developed and might provide an additional treatment option for patients. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of clopidogrel besylate with those of clopidogrel bisulfate to determine bioequivalence for the purposes of marketing approval. **METHODS:** A randomized, open-label, 2-period, single- and multiple-dose, comparative crossover study was conducted in healthy Korean male subjects. The subjects received either clopidogrel bisulfate or clopidogrel besylate as a single 300-mg oral loading dose (day 1) followed by a 75-mg/d (once daily) maintenance dose on days 2 to 6. After a 15-day washout period, subjects were administered the alternative salt preparation according to the same protocol. The plasma concentrations of clopidogrel and its primary metabolite (SR26334) were assessed using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry after administration of the loading dose. The platelet aggregation response to 10- μ mol/L adenosine diphosphate was measured using turbidometric aggregometry during the single- and multiple-dosing periods and at steady state (day 6). Tolerability was monitored using physical examination, including vital sign measurements, and laboratory analysis. **RESULTS:** Forty-four subjects were enrolled and completed the study (mean [SD] age, 24.3 [2.7] years; weight, 70.0 [8.2] kg). The mean values for C(max), T(max), and AUC(0-t) with clopidogrel (parent drug) of clopidogrel besylate (5.2 ng/mL, 0.9 hour, and 10.1 ng/mL/h, respectively) were similar to those with clopidogrel bisulfate (5.4 ng/mL, 0.9 hour, and 10.3 ng/mL/h). The mean values for Cmax, AUC(0-t), and AUC(0-infinity) with the SR26334 of clopidogrel besylate (10.9 microg/mL, 38.8 microg/mL/h, and 43.0 microg/mL/h, respectively) were not significantly different from those with the SR26334 of clopidogrel bisulfate (11.9 microg/mL, 40.6 microg/mL/h, and 43.8 microg/mL/h). The mean values for maximal antiplatelet effect (Emax) and area under the time-effect curve (AUEC) with the 2 clopidogrel salt preparations were as follows: clopidogrel besylate, 58.8 h . % and 4299.1 h . % inhibition, respectively; and clopidogrel bisulfate, 61.7 h . % and 4406.9 h . % inhibition; these differences were not statistically significant. The 90% CIs for the ratios of the log-transformed C(max), AUC, E(max), and AUEC values were within the predetermined bioequivalence range of 80% to 125%. Three adverse events (6.8%) were reported during the study and included abdominal discomfort (1 subject [2.3%] in the group that received clopidogrel bisulfate), easy fatigability (1 subject [2.3%] immediately before administration of loading dose of clopidogrel besylate), and thrombocytopenia (1 subject [2.3%] in the group receiving the clopidogrel bisulfate). All adverse events were transient and mild. **CONCLUSIONS:** In these healthy Korean male subjects, the differences in the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between the 2 clopidogrel salt preparations did not reach statistical significance and met the regulatory requirements for bioequivalence. Both preparations were well tolerated.