

Verordnung aktuell

Eine Information der Kassennärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 29. November 2010

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de/Praxis/Verordnungen

■ Clopidogrel-Generika: Indikationsgleichheit ermöglicht uneingeschränkte Substitution



Arzneimittel

Foto: iStockphoto.com

Mit unserer Verordnung aktuell „*Clopidogrel-Nachahmer-Präparate mit Zulassungserweiterung: Indikationsgleichheit ermöglicht uneingeschränkte Substitution*“ vom 25. August 2009 haben wir unter anderem über Preise und Zulassungsstatus verschiedener Clopidogrel-Nachahmer-Präparate berichtet. Mit dieser Verordnung aktuell möchten wir Sie über die aktuelle Situation informieren.

Der Wirkstoff Clopidogrel wird derzeit in drei verschiedenen Salzformen, als Hydrogensulfat, als Besilat und als Hydrochlorid, in Deutschland angeboten. Im Gastrointestinaltrakt dissoziiert das Salz 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 nicht zu erwarten.

Bei der Zulassung eines Generikums müssen die Zweitanbieter zeigen, dass ihr Präparat bioäquivalent 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, bei diesen werden Blutkonzentrationsverläufe gemessen. Bei Bioäquivalenz ist von therapeutischer Äquivalenz auszugehen. 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.

Kombinationstherapie

Für Clopidogrel-Originalpräparate und viele preisgünstige Clopidogrel-Nachahmer-Präparate liegt eine Zulassungserweiterung vor. Die Zulassungserweiterung erstreckt sich auf die Behandlung von Patienten mit **akutem Koronarsyndrom in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)**. Konkret wurde laut Fachinfo folgendes Anwendungsgebiet *zusätzlich* mit aufgenommen:

Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

- akutes Koronarsyndrom ohne ST Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronar-intervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit ASS.
- akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Monotherapie

Trotz Verfügbarkeit kostengünstiger Nachahmer-Präparate gilt **in der Monotherapie** weiterhin der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellte Verordnungsausschluss¹ von Clopidogrel zur *Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit*.

Der Verordnungsausschluss gilt nicht für Patienten mit *pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in <10 min bei Ruhe oder ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können*.

Austauschbarkeit

Mit dem Vorliegen der Zulassungserweiterung für viele Clopidogrel-Generika kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von Clopidogrel-Generika auch in der Kombinationstherapie mit ASS bei akutem Koronarsyndrom dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels entspricht. Nach der Auffassung des Gesundheitsministeriums und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) greift unter haftungsrechtlichen Aspekten beim Austausch wirkstoffgleicher Arzneimittel die Gefährdungshaftung des Pharmazeutischen Unternehmers nach §84 Arzneimittelgesetz im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauches und unabhängig davon, welche konkreten einzelnen Zulassungen vorliegen. Nach dieser Einschätzung gilt dies auch für den Austausch Clopidogrel-Generika, die keine Zulassung für die Kombinationstherapie mit ASS besitzen.

Näheres zur Auffassung der AkdÄ finden Sie in unserem [Verordnung aktuell vom 04.08.2009](#)

Für die konkrete Verordnung ergeben sich folgende Konsequenzen:

▪ **Wirkstoffverordnung: (Unsere Empfehlung!)**

Grundsätzlich gilt, dass der Apotheker bei einer Wirkstoffverordnung zunächst bestehende Rabattverträge beliefern muss. Existiert kein entsprechender Rabattvertrag, muss der Apotheker eines der drei preisgünstigsten Arzneimittel auswählen. Bei der Auswahl ist er nicht an das Vorliegen bestimmter zugelassener Indikationsgebiete gebunden.

▪ **Präparate-Verordnung:**

Der Apotheker muss auch hier einen bestehenden Rabattvertrag beliefern. Existiert kein Rabattvertrag, so kann er zwischen dem verordneten Präparat oder einem der drei preisgünstigsten Arzneimitteln auswählen. Bei dieser Auswahl ohne vorliegenden Rabattvertrag wird ein Austausch nur bei gleichen zugelassenen Indikationsgebieten vorgenommen, es erfolgt also kein Austausch eines Präparates, das die Zulassung zur Kombinationstherapie mit ASS hat gegen ein Präparat, das lediglich die Zulassung zur Monotherapie hat. Verordnen Sie ein Präparat unter Ankreuzen des Aut-idem-Feldes, muss der Apotheker das verordnete Präparat abgeben und darf keinen Austausch vornehmen.

Auf der nächsten Seite finden Sie eine Tabelle mit den aktuellen Preisen und zugelassenen Indikationsgebieten verschiedener Clopidogrel-Generika.

Hinweis: Diese Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

¹ Nr. 21 Arzneimittel-Richtlinien/ Anlage III

Übersicht zu Preisen und Zulassungsstatus von Clopidogrel-Präparaten (Inhalt 100 Stück)

<i>Präparat</i>	<i>Anbieter</i>	<i>Zulassung für Kombinations- therapie mit ASS bei ACS</i>	<i>Preis [€]</i>	<i>Kosten je Tablette [€]</i>
CARDER 75 mg	SIGAF	Nein	45,41	0,45
CLOPIDOGREL hydrochlorid 1A Pharma 75mg	1APH	Nein	45,41	0,45
CLOPIDOGREL AbZ 75 mg Filmtabletten	ABZ	Ja	45,41	0,45
CLOPIDOGREL Dexcel 75 mg Filmtabl.	DEXCE	Ja	45,41	0,45
CLOPIDOGREL Heumann 75 mg	HEUMA	Nein	45,41	0,45
CLOPIDOGREL Heumann 75 mg Heunet	HEUNE	Nein	45,41	0,45
CLOPIDOGREL HCS 75 mg	TEVA	Nein	45,41	0,45
CLOPIDOGREL AL 75 mg	ALIUD	Nein	49,69	0,50
CLOPIDOGREL Hormosan 75 mg	HORMO	Nein	49,69	0,50
CLOPIDOGREL STADA 75 mg	STADP	Nein	49,69	0,50
CLOPIDOGREL Biomo 75 mg	BIOMO	Nein	49,75	0,50
CLOPIDOGREL Arrow 75 mg	JUTAQ	Nein	49,99	0,50
CLOPIDOGREL Winthrop 75 mg	WINTH	Ja	50,50	0,51
CLOPIDOGREL Hennig 75 mg	HENNG	Ja	54,23	0,54
GREPID 75 mg	WESTE	Nein	54,80	0,55
CLOPIDOGREL TAD 75 mg	TAD	Nein	55,97	0,56
CLOPIDOGREL Dr.Reddys 75 mg	BETAP	Ja	64,49	0,64
CLOPIDOGREL AAA 75 mg	AAAPH	Nein	68,48	0,68
CLOPIDOGREL Actavis 75 mg	ACTAV	Nein	68,48	0,68
CLOPIDOGREL GIB 75 mg	GIBPH	Nein	72,95	0,73
CLOPIDOLUT 75 mg	MIBE	Ja	72,95	0,73
CLOPIDOGREL Sandoz 75 mg	SANDO	Ja	134,70	1,35
CLOPIDOGREL Krka 75 mg	TAD	Nein	139,56	1,40
CLOPIGAMMA 75 mg	WOERW	Nein	140,85	1,41
CLOPIDOGREL- CT 75 mg	CT	Ja	149,49	1,49
CLOPIDOGREL hydrochlorid HEXAL 75 mg	HEXAL	Ja	149,50	1,50
CLOPIDOGREL dura 75 mg	MYLAN	Nein	149,50	1,50
CLOPIDOGREL ratiopharm GmbH 75 mg	RATIO	Ja	149,50	1,50
NARUTIS 75 mg	ACINM	Ja	180,40	1,80

Stand: Lauer-Taxe vom 15.11.2010

Verordnung aktuell – Clopidogrel-Generika: Indikationsgleichheit ermöglicht uneingeschränkte Substitution