

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat).

Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 3,80 mg hydriertes Rizinusöl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis cremeweiß, marmorierte, runde, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
 - akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
 - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

- Erwachsene und Ältere

Es werden ein Mal täglich 75 mg Clopidogrel unabhängig von den Mahlzeiten gegeben.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

- akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt): die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsattdosis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann langfristig mit 75 mg ein Mal täglich fortgesetzt werden [in Kombination mit täglich 75 - 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS)]. Da höhere ASS-Dosierungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert waren, wird eine ASS-Dosis bis höchstens 100 mg empfohlen. Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben. Klinische Studiendaten belegen eine Anwendung bis zu 12 Monaten, und der maximale Nutzen wurde nach 3 Monaten gesehen (siehe Abschnitt 5.1).

- akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung: Clopidogrel sollte ein Mal täglich in einer Dosis von 75 mg nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis (Loading dose) von 300 mg in Kombination mit ASS sowie mit oder ohne Thrombolytika gegeben werden. Die Therapie bei Patienten über 75 Jahren sollte ohne Aufsättigungsdosis beginnen. Die Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).
- **Pharmakogenetik**
Eine genetisch bedingte verringerte CYP2C19 Aktivität („schlechte Metabolisierer“) ist mit einer verminderten Wirkung von Clopidogrel verbunden. Die optimale Dosierung wurde für diese Patienten noch nicht bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).
- **Pädiatrische Patienten**
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Clopidogrel in Kindern und Jugendlichen wurden noch nicht nachgewiesen.
- **Eingeschränkte Nierenfunktion**
Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).
- **Eingeschränkte Leberfunktion**
Die therapeutische Erfahrung bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die eine hämorrhagische Diathese aufweisen können, ist begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutung und hämatologische Störungen

Wegen des Risikos für Blutungen und hämatologischer Nebenwirkungen sollte sofort eine Bestimmung des Blutbildes und/oder ein anderes geeignetes Testverfahren erwogen werden, wenn während der Behandlung der klinische Verdacht auf eine Blutung entsteht (siehe Abschnitt 4.8). Wie andere thrombozytenfunktionshemmende Arzneimittel auch, sollte Clopidogrel mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die wegen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, sowie bei Patienten, die ASS, Heparin, Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten oder nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSARs), einschließlich COX-2-Inhibitoren, erhalten. Diese 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 Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die Patienten sind zu informieren, dass es bei Einnahme von Clopidogrel (allein oder in Kombination mit ASS) länger als sonst dauern könnte, bis eine Blutung zum Stillstand kommt, und dass sie dem Arzt jede ungewöhnliche Blutung (ungewöhnliche 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. Die TTP ist gekennzeichnet durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie in Verbindung mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber. Eine TTP ist potentiell lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

Vor kurzem aufgetretener Schlaganfall

Nach akutem ischämischen Schlaganfall (weniger als 7 Tage zurückliegend) kann Clopidogrel nicht empfohlen werden, da hierfür keine Daten vorliegen.

Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmakogenetik: Nach Literaturdaten zeigen Patienten mit einer genetisch bedingten verringerten CYP2C19 Aktivität eine geringere systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und eine verminderte Hemmung der Thrombozytenaggregation. Im Allgemeinen weisen sie eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen nach Myokardinfarkten auf als Patienten mit normaler CYP2C19 Funktion (siehe Abschnitt 5.2).

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 von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 bzgl. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen bisher nur begrenzte therapeutische Erfahrungen mit Clopidogrel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Daher ist Clopidogrel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen mit Clopidogrel bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen und damit möglicherweise verbundener hämorrhagischer Diathese vor. Daher ist Clopidogrel bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält hydriertes Rizinusöl, welches Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien: Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulantien wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren: Clopidogrel sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure (ASS): ASS hatte keinen Einfluss auf die Clopidogrel-vermittelte Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Clopidogrel führte dagegen zu einer Potenzierung der Wirkung von ASS auf die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Die gleichzeitige Gabe von zwei Mal täglich 500 mg ASS für einen Tag führte zu keiner signifikanten Zunahme der Clopidogrel-bedingten Verlängerung der Blutungszeit. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt, ist möglich. Deshalb

sollte eine Kombinationstherapie nur mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings sind Clopidogrel und ASS gemeinsam bis zu einem Jahr lang gegeben worden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Thrombolytika: Die Unbedenklichkeit einer gleichzeitigen Gabe von Clopidogrel, direkten oder indirekten Thrombolytika (fibrin- oder nicht fibrinspezifisch) und Heparinen wurde bei Patienten mit akutem Herzinfarkt untersucht. Die Inzidenz von klinisch relevanten Blutungen entsprach derjenigen bei gleichzeitiger Gabe von thrombolytischen Substanzen und Heparin zusammen mit ASS (siehe Abschnitt 4.8).

NSARs: In einer klinischen Studie mit Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel und Naproxen zu einem vermehrten okkulten gastrointestinalen Blutverlust. Aufgrund des Fehlens von Interaktionsstudien mit anderen NSARs ist jedoch derzeit nicht bekannt, ob bei allen NSARs ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen besteht. Demnach sollte die gleichzeitige Gabe von NSAR, einschließlich COX-2-Inhibitoren, und Clopidogrel mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere gleichzeitige Therapie: 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 von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, abgeraten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Zu den Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, gehören Omeprazol und Esomeprazol, Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid, Voriconazol, Fluconazol, Ticlopidin, Ciprofloxacin, Cimetidin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Chloramphenicol.

Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI):

In einer klinischen Cross-over-Studie wurde Clopidogrel alleine (300 mg-Aufsättigungsdosis gefolgt von 75 mg/Tag) und zusammen mit Omeprazol (80 mg gleichzeitig mit Clopidogrel) über 5 Tage gegeben. Die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 45 % (Tag 1) und 40 % (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel gemeinsam mit Omeprazol gegeben wurde. Die Inhibition der Plättchenaggregation (IPA) mit 5 µM ADP wurde im Mittel um 39 % (24 Stunden) und 21 % (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel gemeinsam mit Omeprazol gegeben wurde. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Omeprazol, die wahrscheinlich durch die Inhibition von CYP2C19 durch Omeprazol verursacht wird, nicht verhindert wurde, wenn Clopidogrel und Omeprazol im Abstand von 12 Stunden gegeben wurden. Esomeprazol hat vermutlich eine ähnliche Wechselwirkung mit Clopidogrel.

In Beobachtungsstudien und klinischen Prüfungen wurden widersprüchliche Daten zu den klinischen Auswirkungen dieser pharmkokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Wechselwirkung, wie schwere kardiovaskuläre Ereignisse, berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4). Zur Wechselwirkung von Clopidogrel mit anderen PPIs gibt es keine schlüssigen Daten.

Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker (außer Cimetidin, das ein CYP2C19-Inhibitor ist) oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

Andere Arzneimittel:

Es wurden zahlreiche weitere klinische Studien mit Clopidogrel und anderen gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln durchgeführt, um mögliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen zu untersuchen. Es wurden keine klinisch signifikanten pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet, wenn Clopidogrel zusammen mit Atenolol, Nifedipin oder einer Kombination aus Atenolol und Nifedipin gegeben wurde. Auch eine gleichzeitige Gabe von Phenobarbital oder 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.

Experimentelle Studien mit menschlichen Lebermikrosomen wiesen darauf hin, dass der Carboxylsäure-Metabolit von Clopidogrel die Aktivität von Cytochrom P₄₅₀ 2C9 hemmen kann. Dies könnte möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Arzneistoffen wie Phenytoin, Tolbutamid und NSARs führen, die durch Cytochrom P₄₅₀ 2C9 metabolisiert werden. Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie zeigen, dass Phenytoin und Tolbutamid zusammen mit Clopidogrel unbedenklich gegeben werden können.

Abgesehen von den oben beschriebenen Informationen zu spezifischen Arzneimittelwechselwirkungen, gibt es einige Arzneimittel, die Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen häufig gegeben werden, zu denen keine Interaktionsstudien mit Clopidogrel durchgeführt worden sind. Allerdings haben Patienten, die in klinische Studien mit Clopidogrel eingeschlossen wurden, eine Vielzahl weiterer Arzneimittel wie Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Cholesterinsenker, Koronar-Vasodilatoren, Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antiepileptika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhalten ohne Hinweis auf klinisch relevante unerwünschte Interaktionen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit der Anwendung von Clopidogrel wurde im Rahmen klinischer Studien an mehr als 42.000 Patienten untersucht. Mehr als 9.000 dieser Patienten erhielten das Arzneimittel ein Jahr oder länger. Die in den Studien CAPRIE, CURE, CLARITY und COMMIT beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen werden nachfolgend diskutiert. In der CAPRIE-Studie erwies sich Clopidogrel in einer Dosierung von 75 mg/Tag insgesamt als vergleichbar mit ASS in einer Dosierung von 325 mg/Tag, unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Zusätzlich zu den Erfahrungen im Rahmen klinischer Studien wurden Arzneimittelnebenwirkungen spontan berichtet.

Blutungen sind sowohl in klinischen Studien als auch nach der Markteinführung die häufigsten berichteten Reaktionen und zwar meistens im ersten Behandlungsmonat.

In der CAPRIE-Studie betrug die Gesamtinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder ASS behandelt wurden, 9,3 %. Die Häufigkeit schwerer Blutungen betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1,4 % und in der ASS-Gruppe 1,6 %.

In der CURE-Studie war die Rate schwerer Blutungen unter Clopidogrel + ASS abhängig von der ASS-Dosis (< 100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %) ebenso wie die Rate schwerer Blutungen unter Placebo + ASS (< 100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). Das Risiko für Blutungen (lebensbedrohliche, schwere, leichte und andere) verringerte sich im Verlauf der Studie: 0 - 1 Monat (Clopidogrel: 9,6 %; Placebo: 6,6 %), 1 - 3 Monate (Clopidogrel: 4,5 %; Placebo: 2,3 %), 3 - 6 Monate (Clopidogrel: 3,8 %; Placebo: 1,6 %), 6 - 9 Monate (Clopidogrel: 3,2 %; Placebo: 1,5 %), 9 - 12 Monate (Clopidogrel: 1,9 %; Placebo: 1,0 %).

Es gab keine zusätzlichen schweren Blutungen unter Clopidogrel + ASS innerhalb von 7 Tagen nach koronarer Bypassoperation bei Patienten, die die antithrombozytäre Therapie mehr als 5 Tage vor dem Eingriff beendet hatten: 4,4 % unter Clopidogrel + ASS gegenüber 5,3 % unter Placebo + ASS. Bei Patienten, die die Therapie innerhalb der letzten 5 Tage vor der Bypassoperation beibehalten hatten, betrug die Blutungsrate 9,6 % für Clopidogrel + ASS gegenüber 6,3 % für Placebo + ASS.

In der CLARITY-Studie war die Blutungsrate unter Clopidogrel + ASS (17,4 %) gegenüber Placebo + ASS (12,9 %) erhöht. Die Inzidenz schwerer Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar (Clopidogrel + ASS: 1,3 % und Placebo + ASS: 1,1 %). Dieses Ergebnis war in allen Subgruppen definiert nach Basischarakteristika und Art der fibrinolytischen oder Heparintherapie konsistent.

In der COMMIT-Studie war die Rate nicht-zerebraler schwerer Blutungen oder zerebraler Blutungen niedrig und ähnlich in beiden Gruppen (Clopidogrel + ASS: 0,6 % und Placebo + ASS: 0,5 %).

Nebenwirkungen, die entweder während klinischer Studien oder spontan berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Ihre Häufigkeit ist definiert unter Verwendung der folgenden Einteilung: 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 ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie, Leukopenie, Eosinophilie	Neutropenie, inklusive schwere Neutropenie	Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP, siehe Abschnitt 4.4), aplastische Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, schwere Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems				Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen, Verwirrtheit

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten
Erkrankungen des Nervensystems		Intrakranielle Blutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel/ Benommenheit		Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen		Augenblutungen (konjunktival, okular, retinal)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Gefäßerkrankungen	Hämatome			Schwere Blutungen, Blutungen operativer Wunden, Vaskulitis, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutungen), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonie
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, Colitis (einschließlich ulceröser und lymphozytärer Colitis), Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				akutes Leberversagen, Hepatitis, Leberwerte außerhalb der Norm
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme), Angioödem, erythematöses Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Blutungen im Muskel- bzw. Skelettbereich (Hämarthrose), Arthritis, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		Glomerulonephritis, Anstieg des Serumkreatinins

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutung an Punktionsstellen			Fieber
Untersuchungen		Blutungszeit verlängert, Neutrophilenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert		

4.9 Überdosierung

Eine Clopidogrel-Überdosis kann zu verlängerter Blutungszeit und anschließenden Blutungskomplikationen führen. Eine angemessene Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Blutungen beobachtet werden. Ein Antidot zu Clopidogrel ist bisher nicht bekannt. Wenn eine rasche Normalisierung der Blutungszeit notwendig ist, könnte eine Plättchentransfusion die Wirkung von Clopidogrel aufheben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC-04.

Clopidogrel ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450 Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y₁₂) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein GPIIb/IIIa Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt. Aufgrund der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7 - 10 Tage) beeinträchtigt und die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung. Darüber hinaus hemmt Clopidogrel auch die durch andere Substanzen ausgelöste Thrombozytenaggregation, indem die Verstärkung der Thrombozytenaktivierung durch das freigesetzte ADP gehemmt wird.

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

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

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel wurden in 4 Doppelblindstudien mit über 80.000 Patienten untersucht: in der CAPRIE-Studie, ein Vergleich von Clopidogrel und ASS, und in den drei Studien CURE, CLARITY und COMMIT, in denen Clopidogrel mit Placebo, jeweils in Kombination mit ASS und anderen Standardtherapien, verglichen wurde.

Kurz zurückliegender Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall sowie nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit

An der CAPRIE-Studie nahmen 19.185 Patienten mit Atherothrombose teil, die durch einen kürzlich erfolgten Herzinfarkt (< 35 Tage), einen kürzlich erfolgten ischämischen Schlaganfall (zwischen 7 Tagen und 6 Monaten) oder durch nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in Erscheinung trat. Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder 75 mg/Tag Clopidogrel oder 325 mg/Tag ASS und wurden 1 bis 3 Jahre beobachtet. In der Herzinfarkt-Subgruppe erhielten die meisten Patienten in den ersten wenigen Tagen nach dem akuten Infarkt ASS.

Clopidogrel reduzierte signifikant die Inzidenz von erneuten ischämischen Ereignissen (kombinierter Endpunkt von Herzinfarkt, Schlaganfall und vaskulär bedingtem Tod) im Vergleich zu ASS. In der „Intention-to-treat“-Analyse wurden in der Clopidogrel-Gruppe 939 Ereignisse und in der ASS-Gruppe 1.020 Ereignisse beobachtet (Relative Risikoreduktion (RRR) von 8,7 % [95 % CI: 0,2 bis 16,4]; $p = 0,045$). Dies bedeutet, dass pro 1.000 Patienten, die 2 Jahre lang behandelt werden, bei zusätzlich 10 Patienten [CI: 0 bis 20] unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS ein erneutes ischämisches Ereignis verhindert wird. Die Analyse der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Clopidogrel (5,8 %) und ASS (6,0 %).

In einer Subgruppenanalyse nach dem entsprechenden qualifizierenden Ereignis (Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall, pAVK) schien der Nutzen am stärksten (statistisch signifikant, $p = 0,003$) in der pAVK-Gruppe ausgeprägt zu sein (insbesondere bei Patienten, die in ihrer Vergangenheit auch einen Herzinfarkt erlitten hatten, RRR = 23,7 %; CI: 8,9 bis 36,2) und schien geringer (kein signifikanter Unterschied zu ASS) ausgeprägt in der Schlaganfall-Gruppe (RRR = 7,3 %; CI: -5,7 bis 18,7 [$p = 0,258$]). Bei Patienten, die ausschließlich wegen eines kürzlich erfolgten Herzinfarktes in die Studie aufgenommen wurden, war Clopidogrel zahlenmäßig unterlegen, aber nicht statistisch unterschiedlich zu ASS (RRR = -4,0 %; CI: -22,5 bis 11,7 [$p = 0,639$]). Darüber hinaus legt eine Subgruppenanalyse nach Alter nahe, dass der Nutzen von Clopidogrel bei Patienten über 75 Jahre geringer war als der bei Patienten ≤ 75 Jahre.

Da die CAPRIE-Studie nicht darauf ausgelegt wurde, die Wirksamkeit in den einzelnen Subgruppen zu evaluieren, ist unklar, ob die Unterschiede in der Relativen Risikoreduktion je nach qualifizierendem Ereignis tatsächlich bestehen oder zufallsbedingt sind.

Akutes Koronarsyndrom

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

Die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt (kardiovaskulärer [CV] Tod, Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) erreichten, betrug in der Clopidogrel-Gruppe 582 (9,3 %) und in der Placebo-Gruppe 719 (11,4 %) – eine 20%ige Reduktion des relativen Risikos (95 % CI von 10 - 28 %; $p = 0,00009$) zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe. Die Relative Risikoreduktion betrug 17 %, wenn Patienten konservativ behandelt wurden, 29 %, wenn bei den Patienten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, und 10 %, wenn eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde. Neue kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) wurden in den jeweiligen Studienintervallen 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 und 9 - 12 Monate

verhindert mit einer Relativen Risikoreduktion von 22 % (CI: 8,6; 33,4), von 32 % (CI: 12,8; 46,4), von 4 % (CI: -26,9; 26,7), von 6 % (CI: -33,5; 34,3) bzw. von 14 % (CI: -31,6; 44,2). Über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus verstärkte sich also der Nutzen, der in der Clopidogrel + ASS behandelten Gruppe beobachtet wurde, nicht weiter, wohingegen das Blutungsrisiko persistierte (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Clopidogrel in der CURE-Studie war assoziiert mit einem verminderten Bedarf an thrombolytischer Therapie (RRR = 43,3 %; CI: 24,3 %, 57,5 %) und an GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (RRR = 18,2 % (CI: 6,5 %; 28,3 %)).

Die Zahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie), betrug in der Clopidogrel-Gruppe 1035 (16,5 %) und in der Placebo-Gruppe 1.187 (18,8 %) – eine Relative Risikoreduktion zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe von 14 % (95 % CI von 6 - 21 %, p = 0,0005). Dieser Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarkt-Inzidenz [287 (4,6 %) in der Clopidogrel-Gruppe und 363 (5,8 %) in der Placebo-Gruppe]. Auf die Rate der Rehospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris wurde keine Wirkung beobachtet.

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

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

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

In die CLARITY-Studie wurden 3.491 Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Beginn eines akuten ST-Hebungsinfarkts und geplanter thrombolytischer Therapie eingeschlossen. Die Patienten erhielten Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75 mg/Tag, n = 1.752) oder Placebo (n = 1.739), beide Gruppen in Kombination mit ASS (150 bis 325 mg als Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75 mg bis 162 mg/Tag), eine fibrinolytische Substanz und, wo angezeigt, Heparin. Die Patienten wurden über 30 Tage nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines kombinierten Endpunkts: ein vor der Entlassung angiographisch nachgewiesener Verschluss der Infarkt-zugehörigen Arterie, Tod oder Reinfarkt vor der Koronarangiographie. Für Patienten, die keiner Angiographie unterzogen wurden, bestand der primäre Endpunkt aus Tod oder Reinfarkt bis Tag 8 oder bis zur Krankenhausentlassung. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 19,7 %, der Anteil der Patienten \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 Clopidogrel-Gruppe und 21,7 % in der Placebo-Gruppe erreichten den primären Endpunkt. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,7 Prozentpunkten und einer Odds-ratio-Reduktion von 36 % zu Gunsten von Clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0,001$), hauptsächlich beruhend auf der Reduktion von Verschlüssen Infarkt-bezogener Arterien. Dieser Vorteil war konsistent in allen präspezifizierten Subgruppen einschließlich Alter und Geschlecht der Patienten, Infarktlokalisierung und Art des Fibrinolytikums oder Heparins.

In die COMMIT-Studie (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/Tag, $n = 22.961$) oder Placebo ($n = 22.891$) in Kombination mit ASS (162 mg/Tag) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung. Die co-primären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache bzw. das erste Auftreten eines Reinfarktes, eines Schlaganfalls oder Todes. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 27,8 %, der Anteil der Patienten ≥ 60 Jahre bei 58,4 % (26 % ≥ 70 Jahre) und 54,5 % erhielten Fibrinolytika.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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 %.

Distribution

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.

Metabolisierung

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). *In vitro* wird dieser metabolische Pfad durch CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 und CYP2B6 vermittelt. Der aktive Thiolmetabolit, der *in vitro* isoliert wurde, bindet schnell und irreversibel an Thrombozytenrezeptoren und hemmt dadurch die Thrombozytenaggregation.

Elimination

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

Pharmakogenetik

Clopidogrel wird durch mehrere polymorphe CYP450 Enzyme aktiviert. CYP2C19 ist sowohl an der Bildung des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes, wie an der des Hauptmetaboliten beteiligt. Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und der thrombozytenaggregationshemmende Effekt (gemessen mit einem *ex vivo* Thrombozytenaggregationsassay) unterscheiden sich in Abhängigkeit vom CYP2C19 Genotyp. Das CYP2C19*1 Allel korrespondiert mit voll funktionsfähigem Metabolismus, die CYP2C19*2 und CYP2C19*3 Allele korrespondieren mit einem verminderten Metabolismus. Die CYP2C19*2 und CYP2C19*3 Allele machen bei Weißen 85 % und bei Asiaten 99 % der Allele mit reduzierter Funktion aus. Andere Allele, die mit einer verringerten Metabolisierung verbunden sind, schließen CYP2C19*4, *5, *6, *7 und *8 ein, aber diese treten in der Gesamtbevölkerung weniger häufig auf. Die publizierten Häufigkeiten für die verbreiteten CYP2C19 Phenotypen und Genotypen sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Häufigkeit von CYP2C19 Pheno- und Genotyp

	Häufigkeit (%)		
	Weiß (n=1356)	Schwarz (n=966)	Chinesen (n=573)
Starke Metabolisierung: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Mittelstarke Metabolisierung: CYP2C19*1/*2 oder *1/*3	26	29	50
Schwache Metabolisierung: CYP2C19*2/*2, *2/*3 oder *3/*3	2	4	14

Bis heute wurde der Einfluss des CYP2C19-Genotyps auf die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei 227 Patienten in sieben publizierten Studien untersucht. Die reduzierte CYP2C19-Metabolisierung bei mittelstarken und schwachen Metabolisierern senkt C_{max} und AUC des aktiven Metaboliten um 30 - 50 % - nach einer Loading-Dosis von 300 oder 600 mg und Erhaltungsdosen von 75 mg. Eine geringere Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten resultiert in einer geringeren Thrombozytenaggregationshemmung oder einer höheren restlichen Thrombozytenreaktivität. Bis jetzt wurde eine verminderte Plättchenhemmung nach Clopidogrel für mittelstarke und schwache Metabolisierer in 21 veröffentlichten Studien mit 4.520 Patienten beschrieben. Der relative Unterschied in der thrombozytenhemmenden Antwort zwischen den unterschiedlichen Genotypen schwankt über alle Studien in Abhängigkeit von der benutzten Messmethode, ist aber typischerweise größer als 30 %.

Der Zusammenhang zwischen dem CYP2C19-Genotyp und dem Ergebnis der Clopidogrel-Behandlung wurde in zwei post-hoc Analysen von klinischen Studien (Teilstudien von CLARITY [n = 465] und TRITON-TIMI 38 [n = 1.477]) und 5 Kohortenstudien (insgesamt n = 6.489) untersucht. Bei CLARITY und in einer der Kohortenstudien (n = 765; Trenk) unterschied sich die kardiovaskuläre Ereignisrate hinsichtlich des Genotyps nicht signifikant. In TRITON-TIMI 38 und in 3 der Kohortenstudien (n = 3.516; Collet, Sibbin, Giusti) zeigten Patienten mit einem eingeschränkten Metabolisierungsstatus (mittelstark und schwach zusammengefasst) eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) oder Stentthrombosen im Vergleich zu den starken Metabolisierern. In der fünften Kohortenstudie (n = 2.208; Simon) wurde die Zunahme dieser Ereignisse nur bei den schwachen Metabolisierern gefunden.

Pharmakogenetische Untersuchungen können Genotypen, die mit einer Variabilität der CYP2C19-Aktivität verbunden sind, identifizieren.

Es könnte genetische Varianten von anderen CYP450 Enzymen geben, die einen Einfluss auf die Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel haben.

Spezielle Populationen

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

Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

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

Rasse

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

In der Literatur sind nur begrenzte Daten asiatischer Populationen verfügbar, um die klinischen Auswirkungen der CYP Genotypen auf die klinischen Ergebnisse zu bewerten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien an Ratten und Pavianen wurden am häufigsten Veränderungen der Leberwerte beobachtet. Diese traten nach einer mindestens 25fachen Überdosierung auf (im Vergleich zu der beim Menschen eingesetzten Tagesdosis von 75 mg) und sind auf eine Beeinflussung der metabolischen Leberenzyme zurückzuführen. Kein Effekt auf die metabolisierenden Leberenzyme wurde bei Menschen beobachtet, die Clopidogrel in der therapeutischen Dosis erhielten.

In sehr hohen Dosen wurde sowohl bei der Ratte als auch beim Pavian eine schlechte Magenverträglichkeit 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 25fachen Exposition im Vergleich zu Menschen, die die therapeutische Dosis von 75 mg/Tag erhalten). Dabei zeigte sich kein Hinweis auf eine karzinogene Wirkung.

Clopidogrel wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auf Genotoxizität untersucht und zeigte keine genotoxischen Effekte.

Clopidogrel hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten, und es zeigte weder bei Ratten noch bei Kaninchen eine teratogene Wirkung. Bei laktierenden Ratten wurde unter Clopidogrel eine leicht verzögerte Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Spezifische pharmakokinetische Studien mit radioaktiv markiertem Clopidogrel haben gezeigt, dass die Substanz selbst sowie ihre Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Deshalb kann ein direkter Effekt (leichte Toxizität) oder ein indirekter Effekt (Geschmacksbeeinträchtigung) nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Macrogol 6000

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Crospovidon Typ A

Hydriertes Rizinusöl

Filmüberzug:
Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung mit 14, 28, 30, 50, 84, 90 und 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht immer zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Deutschland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanzsystem

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in der im Modul 1.8.1. des Zulassungsantrags vorgelegten Version 3.0 beschrieben, in Kraft ist und funktioniert, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikominimierungsplan

Nicht zutreffend.

Der Antrag basiert auf einem Referenz-Arzneimittel, für das keine Sicherheitsbedenken bestehen, die zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich machen.

PSURs

Das PSUR-Einreichschema soll dem PSUR-Einreichschema des Referenz-Arzneimittels folgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
84 Filmtabletten
90 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg Filmtabletten

Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Acino Pharma GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Clpidogrel 1A Pharma 75 mg Filmtabletten Clpidogrel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Clpidogrel 1A Pharma und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Clpidogrel 1A Pharma beachten?
3. Wie ist Clpidogrel 1A Pharma einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Clpidogrel 1A Pharma aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST CLOPIDOGREL 1A PHARMA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Clpidogrel 1A Pharma enthält den Wirkstoff Clpidogrel, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden. Blutplättchen (sogenannte Thrombozyten) sind sehr kleine Zellen, die sich während der Bildung eines Blutpfropfs zusammenklumpen. Thrombozytenfunktionshemmer verhindern dieses Zusammenklumpen und verringern auf diese Weise das Risiko der Entstehung von Blutgerinnseln (ein Vorgang, der Thrombose genannt wird).

Clpidogrel 1A Pharma wird eingenommen, um die Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) in „verkalkten“ Blutgefäßen (Arterien) zu verhindern, ein Vorgang, der Atherothrombose genannt wird und zu atherothrombotischen Ereignissen, wie beispielsweise Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod, führen kann.

Sie haben Clpidogrel 1A Pharma zur Verhinderung von Blutgerinnseln und zur Verringerung des Risikos für das Auftreten dieser schweren Ereignisse aus folgenden Gründen verschrieben bekommen:

- Sie haben verkalkte Arterien (bekannt als Arteriosklerose), und
- Sie haben einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten bzw. leiden unter einer Krankheit, die als periphere arterielle Verschlusskrankheit (Durchblutungsstörungen in den Armen oder Beinen aufgrund eines Gefäßverschlusses) bezeichnet wird, oder
- Sie hatten eine Episode mit starkem Brustschmerz, bekannt als „instabile Angina“ oder Herzinfarkt. Um dies zu behandeln, kann Ihnen Ihr Arzt eine Gefäßstütze (Stent) in die verschlossene oder verengte Arterie eingesetzt haben, um den Blutfluss wiederherzustellen. Sie sollten zusätzlich Acetylsalicylsäure (ein Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln sowohl als schmerzstillendes und fiebersenkendes Mittel als auch zur Verhinderung von Blutgerinnseln enthalten ist) von Ihrem Arzt verschrieben bekommen haben.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CLOPIDOGREL 1A PHARMA BEACHTEN?

Clopidogrel 1A Pharma darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Clopidogrel oder einen der sonstigen Bestandteile von Clopidogrel 1A Pharma sind;
- wenn Sie eine akute Blutung haben, beispielsweise verursacht durch ein Magengeschwür oder eine Hirnblutung;
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.

Falls Sie glauben, dass einer dieser Zustände bei Ihnen vorliegen könnte, oder falls Sie diesbezüglich unsicher sind, suchen Sie bitte Ihren Arzt auf, bevor Sie mit der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma beginnen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma ist erforderlich

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren, bevor Sie Clopidogrel 1A Pharma einnehmen:

- wenn Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben, dies kann sein:
 - eine Krankheit, auf Grund deren 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, Organe oder Gelenke 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 sieben 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.

Während der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma:

- Sie sollten Ihrem Arzt mitteilen, wenn bei Ihnen ein chirurgischer bzw. zahnärztlicher Eingriff geplant ist.
- Außerdem sollten Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie ein Krankheitsbild entwickeln (auch als Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura oder TTP bekannt), das Fieber beinhaltet und Blutungen unter der Haut, die wie kleine rote Pünktchen aussehen. Dies kann mit einer unerklärlichen, ausgeprägten Müdigkeit, Verwirrtheit und einer Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht, siehe Abschnitt 4 „WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“) verbunden sein.
- 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. wenn Sie sich schneiden oder beim Rasieren auftreten können, 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.

Kinder und Jugendliche

Clopidogrel 1A Pharma ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

Bei Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Manche Arzneimittel können die Anwendung von Clopidogrel 1A Pharma beeinflussen, und umgekehrt kann Clopidogrel 1A Pharma die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

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

- Antikoagulanzen zum Einnehmen, Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern,
- nichtsteroidale Antiphlogistika, die normalerweise zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken angewendet werden,
- Heparin oder andere Arzneimittel, welche die Bildung von Blutgerinnseln verhindern,
- Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) gegen Magenverstimmungen,
- Fluconazol, Voriconazol, Ciprofloxacin oder Chloramphenicol, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen,
- Cimetidin, ein Arzneimittel gegen Magenverstimmung,
- Fluoxetin, Fluvoxamin oder Moclobemid, Arzneimittel zur Behandlung einer Depression,
- Carbamazepin oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung einiger Epilepsieformen, Ticlopidine, eine andere plättchenhemmende Substanz.

Wenn Sie unter starkem Brustschmerz (instabile Angina oder Herzinfarkt) litten, kann Ihnen Clopidogrel 1A Pharma in Kombination mit Acetylsalicylsäure, einem schmerzstillenden und fiebersenkenden Mittel, das in vielen Arzneimitteln enthalten ist, verschrieben worden sein. Eine gelegentliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (nicht mehr als 1000 mg innerhalb von 24 Stunden) ist im Allgemeinen unbedenklich. Eine langfristige Einnahme von Acetylsalicylsäure aus anderen Gründen sollte jedoch mit Ihrem Arzt besprochen werden.

Bei Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Clopidogrel 1A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Produkt sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

Sollten Sie schwanger sein oder sollte der Verdacht auf eine Schwangerschaft bestehen, fragen Sie vor der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls Sie während der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma schwanger werden, teilen Sie dies Ihrem Arzt unverzüglich mit, da die Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie Clopidogrel 1A Pharma einnehmen und stillen möchten.

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Anhaltspunkte, dass sich Clopidogrel 1A Pharma ungünstig auf Ihre Fahrtüchtigkeit oder auf Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, auswirkt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Clopidogrel 1A Pharma:

Clopidogrel 1A Pharma enthält hydriertes Rizinusöl, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

3. WIE IST CLOPIDOGREL 1A PHARMA EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Clopidogrel 1A Pharma immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenn Sie eine Episode mit starkem Brustschmerz hatten (instabile Angina Pectoris oder Herzinfarkt), kann Ihnen Ihr Arzt 300 mg Clopidogrel 1A Pharma (4 Tabletten mit 75 mg) ein Mal zu Behandlungsbeginn geben. Anschließend ist die übliche Dosis ein Mal täglich eine 75-mg-Tablette Clopidogrel 1A Pharma, die täglich zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird.

Sie müssen Clopidogrel 1A Pharma so lange einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet.

Wenn Sie eine größere Menge von Clopidogrel 1A Pharma 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 Clopidogrel 1A Pharma vergessen haben

Falls Sie die Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma 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. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die vergessene Einnahme der Tablette nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma abbrechen

Brechen Sie die Behandlung nicht ab. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Clopidogrel 1A Pharma 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 ausgeprägte Müdigkeit. 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 Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma ist erforderlich“).
- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hautausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Die häufigsten Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 100 auf), die unter Clopidogrel berichtet wurden, sind Blutungen. Blutungen können als Magen- oder Darmblutungen auftreten sowie als blaue Flecken, Hämatome (ungewöhnliche Blutungen und Blutergüsse unter der Haut), Nasenbluten oder Blut im Urin. In wenigen Fällen sind Blutungen aus Gefäßen im Auge, im Inneren des Kopfes, in der Lunge oder in Gelenken berichtet worden.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma 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. beim Rasieren, oder wenn Sie sich schneiden, auftreten können, sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem verunsichert sind, sollten Sie

sich mit Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen (siehe Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel 1A Pharma ist erforderlich“).

Nebenwirkungen können mit bestimmten Häufigkeiten auftreten, die wie folgt definiert sind:

- sehr häufig: tritt bei mehr als 1 Anwender von 10 auf
- häufig: tritt bei 1 bis 10 Anwendern von 100 auf
- gelegentlich: tritt bei 1 bis 10 Anwendern von 1.000 auf
- selten: tritt bei 1 bis 10 Anwendern von 10.000 auf
- sehr selten: tritt bei weniger als 1 Anwender von 10.000 auf
- nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Andere unter Clopidogrel beobachtete Nebenwirkungen sind:

- Häufige Nebenwirkungen:

Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen.

- Gelegentliche Nebenwirkungen:

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

- Seltene Nebenwirkung:

Schwindel/Gleichgewichtsstörungen.

- Sehr seltene Nebenwirkungen:

Gelbsucht; starke Bauchschmerzen mit oder ohne Rückenschmerzen; Fieber, Atembeschwerden, mitunter verbunden mit Husten; allgemeine allergische Reaktionen; Schwellungen im Mundbereich; Blasenbildung der Haut; allergische Hautreaktionen; Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis); niedriger Blutdruck; Verwirrheitszustände; Halluzinationen; Gelenkschmerzen; Muskelschmerzen; Geschmacksveränderungen.

Zusätzlich kann Ihr Arzt Veränderungen in Ihrem Blutbild oder bei Urintests feststellen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST CLOPIDOGREL 1A PHARMA AUFZUBEWAHREN?

In der Original-Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Clopidogrel 1A Pharma nach dem auf der Faltschachtel nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Sie dürfen Clopidogrel 1A Pharma nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen einer Beschädigung der Blisterpackung oder Filmtabletten bemerken.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Clopidogrel 1A Pharma enthält

Der Wirkstoff ist Clopidogrel. Jede Tablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Macrogol 6000
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Crospovidon Typ A
Hydriertes Rizinusöl

Filmüberzug:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462),
Titandioxid (E171)

Wie Clopidogrel 1A Pharma aussieht und Inhalt der Packung

Clopidogrel 1A Pharma Filmtabletten sind weiß bis cremeweiß, marmoriert, rund und bikonvex. Sie stehen in Faltschachteln zu 14, 28, 30, 50, 84, 90 und 100 Tabletten in Aluminium-Blisterpackungen zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Deutschland

Hersteller

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Deutschland

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@lapharma.com

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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