

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Clopidogrel Sandoz 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 und 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 ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

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.
- 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 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*

Clopidogrel Sandoz enthält hydriertes Rizinusöl, welches Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Orale Antikoagulanzen:* Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulanzen 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).

*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 pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Wechselwirkung, wie schwere kardiovaskuläre Ereignisse, berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4). Zur Wechselwirkung von Clopidogrel mit anderen PPIs gibt es keine schlüssigen Daten.

Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H<sub>2</sub>-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 P<sub>450</sub> 2C9 hemmen kann. Dies könnte möglicherweise zu erhöhten Plasmaspiegeln von Arzneistoffen wie Phenytoin, Tolbutamid und NSARs führen, die durch Cytochrom P<sub>450</sub> 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 abgestellt 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 ist über ein Jahr oder länger untersucht worden. Die in der CAPRIE-Studie 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 %.

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
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

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 (P2Y<sub>12</sub>) 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.

*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  $\leq 75$  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.

## 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  $^{14}\text{C}$ -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

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/1/09/547/001-007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

21/09/2009

## **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 des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Deutschland

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist (sind), angegeben werden.

**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..

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Sandoz 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/1/09/547/001-007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Clopidogrel Sandoz 75 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

#### **1. WAS IST CLOPIDOGREL SANDOZ UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Clpidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON CLOPIDOGREL SANDOZ BEACHTEN?**

**Clpidogrel Sandoz darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Clpidogrel oder einen der sonstigen Bestandteile von Clpidogrel Sandoz 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 Sandoz beginnen.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel Sandoz ist erforderlich**

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren, bevor Sie Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz:

- 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 Ihr Arzt kann Bluttests anordnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Clopidogrel Sandoz ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

### **Bei Einnahme von Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz beeinflussen, und umgekehrt kann Clopidogrel Sandoz die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

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

- Antikoagulantien 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.

Acetylsalicylsäure, einem schmerzstillenden und fiebersenkenden Mittel, das in vielen Arzneimitteln enthalten ist: 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 Sandoz zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Falls Sie während der Einnahme von Clopidogrel Sandoz schwanger werden, teilen Sie dies Ihrem Arzt unverzüglich mit, da die Einnahme von Clopidogrel Sandoz während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz ungünstig auf Ihre Fahrtüchtigkeit oder auf Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, auswirkt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Clopidogrel Sandoz:**

Clopidogrel Sandoz enthält hydriertes Rizinusöl, das Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen kann.

## **3. WIE IST CLOPIDOGREL SANDOZ EINZUNEHMEN?**

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

Die übliche Dosis ist ein Mal täglich eine 75-mg-Tablette Clopidogrel Sandoz, die täglich zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird.

Sie müssen Clopidogrel Sandoz so lange einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz vergessen haben**

Falls Sie die Einnahme von Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 SANDOZ AUFZUBEWAHREN?

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Clopidogrel Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz aussieht und Inhalt der Packung

Clopidogrel Sandoz 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

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

### Luxembourg/Luxemburg

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Deutschland  
Tél/Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

### България

Representative office Sandoz d.d.  
Business Park Sofia, buil. 8B, fl. 6  
BG-1766 Sofia  
Тел.: + 359 2 970 47 47

### Magyarország

Sandoz Hungária Kft.  
Tímár u. 20.  
H-1034 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
[info.hungary@sandoz.com](mailto:info.hungary@sandoz.com)

### Česká republika

Sandoz s.r.o.  
Jeseniova 30  
CZ-13000 Praha 3  
Tel: +420 221 421 611  
[office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com),

### Malta

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street  
MT-Marsa HMR 14  
Tel: + 356 21220174  
[info@vjsalomone.com](mailto:info@vjsalomone.com)

### Danmark

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

### Nederland

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Deutschland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal,  
Pärnu mnt 105,  
EE-11312 Tallinn,  
Tel: +372 6652400

**Ελλάδα**

Sambrook Med SA  
Καρτσιβάνη 6  
Π.Φάληρο  
GR-175 64 Πειραιας  
Τηλ: + 30 210 8194 322  
[ldimomeleti@gerolymatos.gr](mailto:ldimomeleti@gerolymatos.gr)

**España**

Sandoz Farmacéutica, SA  
Avda. Osa Mayor, 4  
E-28023 Aravaca (Madrid)  
Tel. +34 917401280  
[sandoz.responde@sandoz.com](mailto:sandoz.responde@sandoz.com)

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92593 Levallois-Perret Cedex  
Tél: +33 1 4964 4800

**Ireland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
D-83607 Holzkirchen  
Germany  
Tel: +49 8024 902 4000  
[info@sandoz.de](mailto:info@sandoz.de)

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmörk  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96541

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43 (0)53382000

**Polska**

Lek Polska Sp.z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
PL - 02-672 Warszawa  
Tel: +48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacéutica Lda.  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: +351 21 0008781

**România**

Sandoz Pharma Services S.R.L.  
Victoria Business Park  
Soseaua Bucuresti-Ploiesti 73-81  
Corp 2, etaj 2, Sector 1-RO  
Tel: +40 21 4075183

**Slovenija**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 5802111  
[info.lek@sandoz.com](mailto:info.lek@sandoz.com)

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Galvaniho 15/C  
SK-821 04 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tanska/Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**Κύπρος**

Panicos Hadjigeorgiou  
για P. T. Hadjigeorgiou Co Ltd  
Ταχυδρομική Διεύθυνση: Τ.Κ. 53158 CY-3301  
Λεμεσός  
Διεύθυνση γραφείου: Γιλτίζ 31 CY-3042  
Λεμεσός  
Τηλ: 00357 25372425  
[hapanicos@cytanet.com.cy](mailto:hapanicos@cytanet.com.cy)

**Latvija**

Sandoz d.d. Representative Office in Latvia  
Meza Str. 4  
LV-1048, Riga  
Tel: +371 67892006

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.,  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu Str. 3A  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636037

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

**United Kingdom**

United Kingdom  
Sandoz Ltd  
37 Woolmer Way  
Bordon GU35 9QE – UK  
Tel: +44 1420 478301  
[uk.drugsafety@sandoz.com](mailto:uk.drugsafety@sandoz.com)

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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