

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat).

Sonstige Bestandteile: jede Tablette enthält 3 mg Lactose und 3,3 mg hydriertes Rizinusöl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarben, rund, bikonvex, mit Prägung „75“ auf der einen Seite und „1171“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 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 einmal 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 Aufsättigungsdoxis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann langfristig mit 75 mg einmal 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: die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosierung von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann einmal täglich in einer Dosis von 75 mg (in Kombination mit ASS) sowie mit oder ohne Thrombolytika fortgesetzt werden.
Die Therapie bei Patienten über 75 Jahren sollte ohne Aufsättigungsdosierung 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

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 okkulter Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzien 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.

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.

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

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 und zu einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit. Vom gleichzeitigen Gebrauch von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, sollte abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 bzgl. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2). Obwohl die Evidenz der CYP2C19-Hemmung in der Klasse der Protonen-Pumpen-Inhibitoren variiert, lassen klinische Studien eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und möglicherweise allen Substanzen dieser Klasse vermuten. Aus diesem Grund sollte der gleichzeitige Gebrauch von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig. Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

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).

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).

Clopidogrel BMS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzien: die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulanzien 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 wegen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes

Blutungsrisiko haben und 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 gastrointestinalem 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 in seinen aktiven Metaboliten überführt wird, ist zu erwarten, dass die Einnahme von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem verringerten Blutspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und zu einer Verringerung der klinischen Wirksamkeit führt. Von der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, sollte abgeraten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Protonen-Pumpen-Inhibitoren:

Obwohl die Evidenz der CYP2C19-Hemmung in der Klasse der Protonen-Pumpen-Inhibitoren variiert, lassen klinische Studien eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und möglicherweise allen Substanzen dieser Klasse vermuten. Aus diesem Grund sollte der gleichzeitige Gebrauch von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig. Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

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, Cimetidin 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-Vasodilatatoren, Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antiepileptika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhalten ohne Hinweis auf klinisch relevante unerwünschte Interaktionen.

4.6 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-BMS-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
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 (Hämoptysie, 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, Lebewerte außerhalb der Norm
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrose, 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 (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 Aufsättigungsdoxis mit anschließend 75 mg/Tag, $n = 6.259$) oder Placebo ($n = 6.303$), jeweils in Kombination mit ASS (75 - 325 mg einmal 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 1.035 (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 einmal 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 Krankenausentlassung. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 19,7 %, der Anteil der Patienten ≥ 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 \geq 60 Jahre bei 58,4 % (26 % \geq 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 hydrolisiert, 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.

Eliminatation

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 benutzen 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 Stenthrombosen 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 überreten. Deshalb kann ein direkter Effekt (leichte Toxizität) oder ein indirekter Effekt (Geschmacksbeeinträchtigung) nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Mannitol (E 421)
Macrogol 6000
Mikrokristalline Cellulose
Hydriertes Rizinusöl
Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)

Überzug:

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

Poliermittel:
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.

In Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung oder Aluminium/Aluminium-Blisterpackung in Faltschachteln mit 7, 14, 28, 30, 84, 90 und 100 Filmtabletten.

Perforierte PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung oder Aluminium/Aluminium-Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 50 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/08/464/001 - Faltschachtel mit 14 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/002 - Faltschachtel mit 14 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/003 - Faltschachtel mit 28 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/004 - Faltschachtel mit 28 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/005 - Faltschachtel mit 30 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/006 - Faltschachtel mit 30 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/007 - Faltschachtel mit 50 x 1 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/008 - Faltschachtel mit 50 x 1 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/009 - Faltschachtel mit 84 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/010 - Faltschachtel mit 84 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/011 - Faltschachtel mit 90 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/012 - Faltschachtel mit 90 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/013 - Faltschachtel mit 100 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/014 - Faltschachtel mit 100 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/018 - Faltschachtel mit 7 Filmtabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

EU/1/08/464/019 - Faltschachtel mit 7 Filmtabletten in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 16. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat).

Sonstige Bestandteile: jede Tablette enthält 12 mg Lactose und 13,2 mg hydriertes Rizinusöl.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarben, länglich, mit Prägung „300“ auf der einen Seite und „1332“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem 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

Diese 300-mg-Clopidogrel-Tablette ist als Aufsättigungsdosis bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom vorgesehen:

- akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt): die Clopidogrel-Therapie sollte mit einer einmaligen Aufsättigungsdosis von 300 mg (Loading dose) begonnen werden und dann mit 75 mg einmal 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 einmal täglich in einer Dosis von 75 mg nach einer einmaligen Aufsättigungs dosis (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 Aufsättigungs dosis 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).

Als Erhaltungs dosis werden einmal täglich 75 mg Clopidogrel unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Für diese Dosierung sind Tabletten mit 75 mg erhältlich.

- **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

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 okkulter Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzien 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.

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.

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

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 und zu einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit. Vom gleichzeitigen Gebrauch von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, sollte abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 bzgl. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2). Obwohl die Evidenz der CYP2C19-Hemmung in der Klasse der Protonen-Pumpen-Inhibitoren variiert, lassen klinische Studien eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und möglicherweise allen Substanzen dieser Klasse vermuten. Aus diesem Grund sollte der gleichzeitige Gebrauch von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig. Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

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).

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).

Clopidogrel BMS enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzien: die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulanzien 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 wegen eines Traumas, eines operativen Eingriffs oder anderer Erkrankungen ein erhöhtes Blutungsrisiko haben und 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 Interaktionstudien 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 in seinen aktiven Metaboliten überführt wird, ist zu erwarten, dass die Einnahme von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem verringerten Blutspiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und zu einer Verringerung der klinischen Wirksamkeit führt. Von der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die CYP2C19 hemmen, sollte 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:

Obwohl die Evidenz der CYP2C19-Hemmung in der Klasse der Protonen-Pumpen-Inhibitoren variiert, lassen klinische Studien eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und möglicherweise allen Substanzen dieser Klasse vermuten. Aus diesem Grund sollte der gleichzeitige Gebrauch von Protonen-Pumpen-Inhibitoren vermieden werden, es sei denn, er ist absolut notwendig. Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

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, Cimetidin 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 Phenytin, Tolbutamid und NSARs führen, die durch Cytochrom P₄₅₀ 2C9 metabolisiert werden. Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie zeigen, dass Phenytin 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-Vasodilatatoren, Antidiabetika (einschließlich Insulin), Antiepileptika und GP-IIb/IIIa-Antagonisten erhalten ohne Hinweis auf klinisch relevante unerwünschte Interaktionen.

4.6 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-BMS-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
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 (Hämoptysie, 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
Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale Nekrose, 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 (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 Gesamt mortalität 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 einmal 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 1.035 (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 einmal 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 ≥ 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 % ($26 \% \geq 70$ 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 hydrolisiert, 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 Thioetherderivat 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 benutzen 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 Lebewerte 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 überreten. Deshalb kann ein direkter Effekt (leichte Toxizität) oder ein indirekter Effekt (Geschmacksbeeinträchtigung) nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Mannitol (E 421)

Macrogol 6000

Mikrokristalline Cellulose

Hydriertes Rizinusöl

Hyprolose (5,0 – 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen)

Überzug:

Hypromellose (E 464)

Lactose

Triacetin (E 1518)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Pokiermittel:

Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 4 x 1, 30 x 1 und 100 x 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/08/464/015 - Faltschachtel mit 4 x 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

EU/1/08/464/016 - Faltschachtel mit 30 x 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

EU/1/08/464/017 - Faltschachtel mit 100 x 1 Filmtabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 16. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

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

- Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten

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

Sanofi Synthelabo Limited
Edgefield Avenue
Fawdon
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK
Vereinigtes Königreich

Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Frankreich

- Clopidogrel BMS 300 mg Filmtabletten

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, 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**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in der im Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags vorgelegten Version 2.0 beschrieben, in Kraft ist und funktioniert, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: hydriertes Rizinusöl und Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

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: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern. (bei PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen)

Oder: Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. (bei Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen)

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/464/001 14 Tabletten
EU/1/08/464/002 14 Tabletten
EU/1/08/464/003 28 Tabletten
EU/1/08/464/004 28 Tabletten
EU/1/08/464/005 30 Tabletten
EU/1/08/464/006 30 Tabletten
EU/1/08/464/007 50 x 1 Tabletten
EU/1/08/464/008 50 x 1 Tabletten
EU/1/08/464/009 84 Tabletten
EU/1/08/464/010 84 Tabletten
EU/1/08/464/011 90 Tabletten
EU/1/08/464/012 90 Tabletten
EU/1/08/464/013 100 Tabletten
EU/1/08/464/014 100 Tabletten
EU/1/08/464/018 7 Tabletten
EU/1/08/464/019 7 Tabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Clopidogrel BMS 75 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
(Faltschachteln mit 7, 14, 28 oder 84 Tabletten)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Wochentage

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

Woche 1

Woche 2 (für Faltschachteln mit 14, 28 und 84 Tabletten)

Woche 3 (für Faltschachteln mit 28 und 84 Tabletten)

Woche 4 (für Faltschachteln mit 28 und 84 Tabletten)

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN
Blister/Faltschachteln mit 30, 50 x 1, 90 oder 100 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 300 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: hydriertes Rizinusöl und Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 x 1 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

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**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/464/015 4 x 1 Filmtabletten
EU/1/08/464/016 30 x 1 Filmtabletten
EU/1/08/464/017 100 x 1 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Clopidogrel BMS 300 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
BLISTER / Faltschachtel mit 4 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel BMS 300 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Clopidogrel BMS 75 mg Filmtabletten Clopidogrel

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

1. WAS IST CLOPIDOGREL BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Clopidogrel BMS gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden. Blutplättchen sind sehr kleine Blutzellen, kleiner als rote oder weiße Blutkörperchen, 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).

Clopidogrel BMS 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 Clopidogrel BMS 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 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 BMS BEACHTEN?

Clopidogrel BMS darf nicht eingenommen werden,

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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel BMS ist erforderlich:

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren, bevor Sie Clopidogrel 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 derzeit weitere Arzneimittel einnehmen (siehe „Bei Einnahme von Clopidogrel BMS mit anderen Arzneimitteln“);
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben.

Während der Einnahme von Clopidogrel:

- Sie sollten Ihrem Arzt mitteilen, wenn bei Ihnen ein chirurgischer bzw. zahnärztlicher Eingriff geplant ist.
- Außerdem sollten Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie Fieber bekommen und Blutungen unter der Haut entstehen, 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.
- Sie sollten Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht im Abschnitt 4 „WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“ aufgelistet sind oder wenn eine Nebenwirkung Sie erheblich beeinträchtigt.

Clopidogrel ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

Bei Einnahme von Clopidogrel BMS mit anderen Arzneimitteln

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

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulanzien (Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern) und Clopidogrel wird nicht empfohlen.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie nichtsteroidale Antiphlogistika einnehmen, die normalerweise zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken angewendet werden, oder wenn Sie Heparin oder andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, welche die Bildung von Blutgerinnseln verhindern oder falls sie einen Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) gegen Magenverstimmungen einnehmen.

Wenn Sie unter starkem Brustschmerz (instabile Angina oder Herzinfarkt) litten, kann Ihnen Clopidogrel BMS in Kombination mit Acetylsalicylsäure, ein schmerzstillendes und fiebersenkendes 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 BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Clopidogrel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Clopidogrel BMS

Clopidogrel BMS enthält Lactose.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden (z.B. Lactose).

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

3. WIE IST CLOPIDOGREL BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Clopidogrel BMS 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 BMS (1 Tablette mit 300 mg oder 4 Tabletten mit 75 mg) einmal zu Behandlungsbeginn geben. Anschließend ist die übliche Dosis einmal täglich eine 75-mg-Tablette Clopidogrel BMS, die täglich zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Clopidogrel BMS 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 BMS vergessen haben:

Falls Sie die Einnahme von Clopidogrel 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.

Bei den Packungsgrößen mit 7, 14, 28 und 84 Tabletten können Sie anhand des Kalenders auf der Blisterpackung überprüfen, an welchem Tag Sie die letzte Clopidogrel-Tablette eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Clopidogrel BMS 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 BMS 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 BMS ist erforderlich“).
- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hautausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

In der Kategorie häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 100 auf) wurden **Blutungen am häufigsten berichtet**. 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 BMS 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 BMS ist erforderlich“).

Andere unter Clopidogrel beobachtete Nebenwirkungen sind:

Häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 100 auf): Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 1.000 auf): Kopfschmerzen, Magengeschwür, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Hautausschläge, Juckreiz, Benommenheit/Schwindel, Kribbeln und Taubheitsempfinden.

Seltene Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 10.000 auf): Schwindel/Gleichgewichtsstörungen.

Sehr seltene Nebenwirkungen (treten bei weniger als 1 Patient von 10.000 auf): 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; Verwirrtheitszustände; 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 BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

Sie dürfen Clopidogrel nach dem auf der Faltschachtel und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Beachten Sie die Lagerhinweise auf der Faltschachtel.

Wenn Sie Clopidogrel BMS in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen erhalten haben: Nicht über 30 °C lagern.

Wenn Sie Clopidogrel BMS in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen erhalten haben: Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Clopidogrel BMS nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Veränderungen 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 BMS enthält

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

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E 421), hydriertes Rizinusöl, mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000 und Hyprolose (5,0 – 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen) im Tablettenkern, und Lactose (Milchzucker), Hypromellose (E 464), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171) und Carnaubawachs im Tablettenüberzug.

Wie Clopidogrel BMS aussieht und Inhalt der Packung

Clopidogrel BMS-75-mg-Filmtabletten sind rund, bikonvex, rosafarben, auf einer Seite ist die Zahl „75“ und auf der anderen die Zahl „1171“ eingeprägt. Clopidogrel BMS ist in Faltschachteln zu 7, 14, 28, 30, 84, 90 und 100 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen oder Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder in Faltschachteln zu 50 x 1 Tabletten in perforierten PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen oder perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,
Uxbridge UB8 1DH,
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Sanofi Winthrop Industrie
1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Frankreich
und/oder
Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue, Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Vereinigtes Königreich
und/oder
Sanofi Winthrop Industrie
6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Frankreich

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

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tel: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÉUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im MM/JJJJ

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Clopidogrel BMS 300 mg Filmtabletten Clopidogrel

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

1. WAS IST CLOPIDOGREL BMS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Clopidogrel BMS gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombozytenfunktionshemmer bezeichnet werden. Blutplättchen sind sehr kleine Blutzellen, kleiner als rote oder weiße Blutkörperchen, 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).

Clopidogrel BMS 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 Clopidogrel BMS 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 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 BMS BEACHTEN?

Clopidogrel BMS darf nicht eingenommen werden,

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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Clopidogrel BMS ist erforderlich:

Wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren, bevor Sie Clopidogrel 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 derzeit weitere Arzneimittel einnehmen (siehe „Bei Einnahme von Clopidogrel BMS mit anderen Arzneimitteln“);
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben.

Während der Einnahme von Clopidogrel BMS:

- Sie sollten Ihrem Arzt mitteilen, wenn bei Ihnen ein chirurgischer bzw. zahnärztlicher Eingriff geplant ist.
- Außerdem sollten Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie Fieber bekommen und Blutungen unter der Haut entstehen, 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.
- Sie sollten Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht im Abschnitt 4 „WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“ aufgelistet sind oder wenn eine Nebenwirkung Sie erheblich beeinträchtigt.

Clopidogrel ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

Bei Einnahme von Clopidogrel BMS mit anderen Arzneimitteln

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

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Antikoagulanzien (Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern) und Clopidogrel wird nicht empfohlen.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie nichtsteroidale Antiphlogistika einnehmen, die normalerweise zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken angewendet werden, oder wenn Sie Heparin oder andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, welche die Bildung von Blutgerinnseln verhindern oder falls sie einen Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) gegen Magenverstimmungen einnehmen.

Wenn Sie unter starkem Brustschmerz (instabile Angina oder Herzinfarkt) litten, kann Ihnen Clopidogrel BMS in Kombination mit Acetylsalicylsäure, ein schmerzstillendes und fiebersenkendes 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 BMS zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Clopidogrel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Clopidogrel BMS

Clopidogrel BMS enthält Lactose.

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden (z.B. Lactose).

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

3. WIE IST CLOPIDOGREL BMS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Clopidogrel BMS 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 BMS (1 Tablette mit 300 mg oder 4 Tabletten mit 75 mg) einmal zu Behandlungsbeginn geben. Anschließend ist die übliche Dosis einmal täglich eine 75-mg-Tablette Clopidogrel BMS, die täglich zur gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Clopidogrel BMS 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 weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Clopidogrel BMS 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 BMS ist erforderlich“).
- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hautausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

In der Kategorie häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 100 auf) **wurden Blutungen am häufigsten berichtet**. 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 BMS 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 BMS ist erforderlich“).

Andere unter Clopidogrel beobachtete Nebenwirkungen sind:

Häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 100 auf): Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 1.000 auf): Kopfschmerzen, Magengeschwür, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Hautausschläge, Juckreiz, Benommenheit/Schwindel, Kribbeln und Taubheitsempfinden.

Seltene Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Patienten von 10.000 auf):
Schwindel/Gleichgewichtsstörungen.

Sehr seltene Nebenwirkungen (treten bei weniger als 1 Patient von 10.000 auf): 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; Verwirrtheitszustände; 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 BMS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Clopidogrel nach dem auf der Faltschachtel und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Clopidogrel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Veränderungen 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 BMS enthält

Der Wirkstoff ist Clopidogrel. Jede Tablette enthält 300 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat).

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E 421), hydriertes Rizinusöl, mikrokristalline Cellulose, Macrogol 6000 und Hydrollose (5,0 – 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen) im Tablettenkern, und Lactose (Milchzucker), Hypromellose (E 464), Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171) und Carnaubawachs im Tablettenüberzug.

Wie Clopidogrel BMS aussieht und Inhalt der Packung

Clopidogrel BMS-300-mg-Filmtabletten sind länglich, rosafarben, auf einer Seite ist die Zahl „300“ und auf der anderen die Zahl „1332“ eingraviert. Clopidogrel BMS ist in Faltschachteln zu 4 x 1, 30 x 1 und 100 x 1 Tabletten in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer:
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park,
Sanderson Road,

Uxbridge UB8 1DH,
Vereinigtes Königreich

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

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

Belgique/België/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 359 800 12 400

Česká republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: +420 221 016 111

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge
BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tel: + 47 67 55 53 50

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polksa
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÉUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Slovenija
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland
VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 750 21 85

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: +370 5 2790 762

Slovenská republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS
LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im MM/JJJJ

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