

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Clopidogrel HEXAL 75 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat).

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Weiße bis cremeweiße, marmorierte, runde, bikonvexe Filmtabletten.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit 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**

Dosierung

- Erwachsene und Ältere  
Es werden einmal täglich 75 mg Clopidogrel 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 Aufsättigungsdosis 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

- Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung: Clopidogrel sollte einmal täglich in einer Dosis von 75 mg nach einer einmaligen Aufsättigungsdosis (Loading dose) von 300 mg in Kombination mit ASS sowie mit oder ohne Thrombolytika gegeben werden.  
Die Therapie bei Patienten über 75 Jahre sollte ohne Aufsättigungsdosis beginnen. Die Kombinationstherapie sollte so früh wie möglich nach Auftreten der Symptome initiiert und für mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Der Nutzen der Kombination von Clopidogrel mit ASS über vier Wochen hinaus wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).
  - Wenn eine Dosis vergessen wurde:
  - Innerhalb von 12 Stunden nach der regulär geplanten Zeit: Patienten sollten die Dosis sofort einnehmen und die nächste Dosis dann wieder zur regulär geplanten Zeit.
  - Nach mehr als 12 Stunden: Patienten sollten die Dosis zum regulär vorgesehenen nächsten Einnahmezeitpunkt einnehmen und nicht die Dosis verdoppeln.
  - Kinder und Jugendliche  
Clopidogrel darf bei Kindern nicht angewendet werden, da Bedenken zur Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).
  - 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).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

#### **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**

##### *Blutungen und hämatologische Störungen*

Wegen des Risikos für Blutungen und hämatologische 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 auch andere thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel 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 nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAR), 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 thrombozytenaggregationshemmender 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 (Lokalisation oder Dauer) melden sollten.

#### *Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)*

Nach der Einnahme von Clopidogrel wurde sehr selten eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) beobachtet und dies manchmal bereits nach kurzer Einnahmedauer. Die TTP ist gekennzeichnet durch Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie in Verbindung mit neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörungen oder Fieber. Eine TTP ist potenziell lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige Behandlung einschließlich Plasmapherese.

#### *Vor kurzem aufgetretener Schlaganfall*

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

#### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Pharmakogenetik: Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur Folge hat. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann.

Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, ist zu erwarten, dass der Gebrauch von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem erniedrigten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel führt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch starker oder mäßig starker CYP2C19-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 bez. einer Liste von CYP2C19-Inhibitoren, siehe auch Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Sonstige Bestandteile*

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

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

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

Obwohl die Anwendung von Clopidogrel 75 mg/Tag weder die Pharmakokinetik von S-Warfarin noch die „International Normalized Ratio“ (INR) bei Patienten, die eine Warfarin-Langzeittherapie erhalten, verändert, erhöht die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit Warfarin das Blutungsrisiko aufgrund unabhängiger Auswirkungen auf die Hämostase.

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

**Acetylsalicylsäure (ASS):** ASS hatte keinen Einfluss auf die Clopidogrel-vermittelte Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Clopidogrel führte dagegen zu einer Potenzierung der Wirkung von ASS auf die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation. Die gleichzeitige Gabe von zweimal täglich 500 mg ASS für einen Tag führte zu keiner signifikanten Zunahme der Clopidogrelbedingten 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).

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

**Andere gleichzeitige Therapie:** Da Clopidogrel teilweise durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, ist zu erwarten, dass der Gebrauch von Arzneimitteln, die die Aktivität dieses Enzyms hemmen, zu einem erniedrigten Spiegel des aktiven Metaboliten von Clopidogrel führt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vom gleichzeitigen Gebrauch starker CYP2C19-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

#### **Protonen-pumpen-Inhibitoren (PPI):**

Die Anwendung von einmal täglich 80 mg Omeprazol entweder gleichzeitig mit Clopidogrel oder im Abstand von 12 Stunden verminderte die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um 45 % (Aufsättigungsdosis) und 40 % (Erhaltungsdosis). Die Abnahme war verbunden mit einer Reduktion der Hemmung der Thrombozytenaggregation um 39 % (Aufsättigungsdosis) und 21 % (Erhaltungsdosis). Esomeprazol hat vermutlich eine ähnliche Wechselwirkung mit Clopidogrel.

In Beobachtungsstudien und klinischen Prüfungen wurden widersprüchliche Daten zu den klinischen Auswirkungen dieser pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Wechselwirkung, wie schwere kardiovaskuläre Ereignisse, berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine weniger ausgeprägte Abnahme der Exposition gegenüber dem Metaboliten wurde mit Pantoprazol oder Lansoprazol beobachtet. Die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten waren um 20 % (Aufsättigungsdosis) und 14 % (Erhaltungsdosis) während der gleichzeitigen Anwendung von einmal täglich 80 mg Pantoprazol reduziert. Dies war verbunden mit einer durchschnittlichen Abnahme der Hemmung der Thrombozytenaggregation um 15 % bzw. 11 %. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Clopidogrel zusammen mit Pantoprazol angewendet werden kann.

Es gibt keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H<sub>2</sub>-Blocker (außer Cimetidin, einem CYP2C19-Inhibitor) oder Antazida, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen.

#### *Andere Arzneimittel:*

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

Die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin oder Theophyllin. Antazida veränderten die Resorptionsrate von Clopidogrel nicht.

Die Ergebnisse der CAPRIE-Studie zeigen, dass Phenytoin und Tolbutamid, die durch CYP2C9 verstoffwechselt werden, 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

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/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

### *Stillzeit*

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

### *Fertilität*

In Tierstudien konnte nicht nachgewiesen werden, dass Clopidogrel die Fertilität beeinträchtigt.

## **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 Gesamteinzidenz von Blutungen bei Patienten, die entweder mit Clopidogrel oder ASS behandelt wurden, 9,3 %. Die Häufigkeit schwerer Blutungen war in der Clopidogrel-Gruppe und in der ASS-Gruppe vergleichbar.

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

In der CLARITY-Studie war die Blutungsrate unter Clopidogrel plus ASS gegenüber Placebo plus ASS erhöht. Die Inzidenz schwerer Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis war in allen Subgruppen definiert nach Basischarakteristika und Art der fibrinolytischen oder Heparin-Therapie konsistent.

In der COMMIT-Studie war die Rate nicht zerebraler schwerer Blutungen oder zerebraler Blutungen niedrig und ähnlich in beiden Gruppen.

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
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 ulzeröser und lymphozytärer Colitis), Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				akutes Leberversagen, Hepatitis, Leberwerte außerhalb der Norm
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bluterguss	Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut (Purpura)		bullöse Dermatitis (toxische epidermale 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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		Glomerulonephritis, Anstieg des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Blutung an Punktionsstellen			Fieber
Untersuchungen		Blutungszeit verlängert, Neutrophilenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert		

## 4.9 Überdosierung

Eine Clopidogrel-Überdosis kann zu verlängerter Blutungszeit und anschließenden Blutungskomplikationen führen. Eine angemessene Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Blutungen beobachtet werden.

Ein Antidot zu Clopidogrel ist bisher nicht bekannt. Wenn eine rasche Normalisierung der Blutungszeit notwendig ist, könnte eine Plättchentransfusion die Wirkung von Clopidogrel aufheben.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Clopidogrel ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450 Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor ( $P2Y_{12}$ ) 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. Darauf 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  $\leq 75$  Jahre.

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

#### *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 1035 (16,5 %) und in der Placebo-Gruppe 1.187 (18,8 %) – eine Relative Risikoreduktion zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe von 14 % (95 % CI von 6 - 21 %, p = 0,0005). Dieser Nutzen war primär bedingt durch die statistisch signifikante Senkung der Herzinfarkt-Inzidenz (287 [4,6 %] in der Clopidogrel-Gruppe und 363 [5,8 %] in der Placebo-Gruppe). Auf die Rate der Rehospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina Pectoris wurde keine Wirkung beobachtet.

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

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

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt wurden 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 infarktbezogener Arterien. Dieser Vorteil war konsistent in allen präspezifizierten Subgruppen einschließlich Alter und Geschlecht der Patienten, Infarktlokalisation 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer Dosis-Eskalationsstudie mit 86 Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 24 Monaten mit einem Thrombose-Risiko (PICOLO) wurde Clopidogrel in den aufeinander folgenden Dosierungen 0,01, 0,1 und 0,2 mg/kg bei Neugeborenen und Kleinkindern und 0,15 mg/kg nur bei Neugeborenen untersucht. Die Dosis von 0,2 mg/kg führte zu einer mittleren prozentualen Hemmung von 49,3 % (5  $\mu$ M ADP-induzierte Thrombozytenaggregation), die damit vergleichbar ist mit der bei Erwachsenen, die täglich Plavix 75 mg einnehmen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppen-Studie (CLARINET) wurden 906 pädiatrische Patienten (Neugeborene und Säuglinge) mit angeborenem zyanotischem Herzfehler nach systemisch-pulmonaler Shuntanlage randomisiert und erhielten entweder 0,2 mg/kg Clopidogrel (N = 467) oder Placebo (N = 439) neben gleichzeitiger Basistherapie bis zum Zeitpunkt der zweistufigen Operation. Die mittlere Zeit zwischen Shunt-Anlage und erster Anwendung der Studienmedikation betrug 20 Tage. Ungefähr 88 % der Patienten erhielten gleichzeitig ASS (in einem Bereich von 1 bis 23 mg/kg/Tag). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die primären, kombinierten Endpunkte Tod, Shunt-Thrombose oder kardiovaskulär-assoziierte Intervention vor einem Alter bis zu 120 Tagen nach einem thrombotischen Ereignis (89 [19,1 %] in der Clopidogrel-Gruppe und 90 [20, 5%] in der Placebo-Gruppe) (siehe Abschnitt 4.2). Blutungen waren die häufigste berichtete Nebenwirkung sowohl in der Clopidogrel- als auch in der Placebo-Gruppe; es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Blutungsrate zwischen den beiden Gruppen. In der Langzeitnachbeobachtung zur Klärung der Unbedenklichkeit erhielten 26 Patienten, bei denen im Alter von einem Jahr noch ein Shunt vorhanden war, Clopidogrel bis zu einem Alter von 18 Monaten. Sicherheitsbedenken wurden während dieser Langzeitnachbeobachtung nicht festgestellt.

Die CLARINET- und PICOLO-Studie wurden mit einer zubereiteten Clopidogrel-Lösung durchgeführt. In einer relativen Bioverfügbarkeitsstudie mit Erwachsenen zeigte diese Clopidogrel-Lösung im Vergleich zur zugelassenen Tablette eine ähnliche Größenordnung und eine leicht erhöhte Rate der Absorption bezogen auf den hauptsächlich zirkulierenden (inaktiven) Metaboliten.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Absorption*

Clopidogrel wird nach einmaliger und wiederholter Einnahme von täglich 75 mg rasch resorbiert. Mittlere Peakplasmaspiegel des unveränderten Clopidogrels (ungefähr 2,2 - 2,5 ng/ml nach einer

einmaligen oralen Gabe von 75 mg) werden ungefähr 45 min nach der Einnahme erreicht. Bezogen auf die im Urin ausgeschiedenen Clopidogrel-Metaboliten beträgt die Resorptionsrate mindestens 50 %.

#### *Distribution*

Clopidogrel und der hauptsächlich zirkulierende (inaktive) Metabolit binden *in vitro* reversibel an menschliche Plasmaproteine (jeweils zu 98 % und 94 %). *In vitro* bleibt die Bindung über einen weiten Konzentrationsbereich ungesättigt.

#### *Metabolisierung*

Clopidogrel wird weitgehend in der Leber metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* wird Clopidogrel über zwei Hauptwege verstoffwechselt: Einerseits wird Clopidogrel durch Esterasen hydrolysiert, wobei das inaktive Carboxylsäurederivat entsteht (85 % der zirkulierenden Metaboliten) und andererseits wird ein zweiter Weg über mehrere Cytochrome P450 vermittelt. Clopidogrel wird zuerst zu einem 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenprodukt metabolisiert. Nachfolgende Metabolisierung des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes ergibt die Bildung des aktiven Metaboliten (ein Thiolderivat von Clopidogrel). *In vitro* wird dieser metabolische Pfad durch CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 und CYP2B6 vermittelt. Der aktive Thiolmetabolit, der *in vitro* isoliert wurde, bindet schnell und irreversibel an Thrombozytenrezeptoren und hemmt dadurch die Thrombozytenaggregation.

$C_{max}$  des aktiven Metaboliten ist nach einmaliger Gabe der 300-mg-Aufsättigungsdosis doppelt so hoch wie nach 4-tägiger Gabe der 75-mg-Erhaltungsdosis.  $C_{max}$  wird etwa 30 – 60 Minuten nach Einnahme erreicht.

#### *Eliminatation*

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

#### *Pharmakogenetik*

CYP2C19 ist sowohl an der Bildung des aktiven Metaboliten wie an der des 2-Oxo-Clopidogrel-Zwischenproduktes beteiligt. Die Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und der thrombozytenaggregationshemmende Effekt (gemessen mit *Ex-vivo*-Thrombozytenaggregationsassays) unterscheiden sich in Abhängigkeit vom CYP2C19-Genotyp.

Das CYP2C19\*1-Allel korrespondiert mit voll funktionsfähigem Metabolismus, während die CYP2C19\*2- und CYP2C19\*3-Allele mit einem nicht funktionsfähigem Metabolismus korrespondieren. Die CYP2C19\*2- und CYP2C19\*3-Allele machen die Mehrheit der Allele mit reduzierter Funktion bei kaukasischen (85 %) und bei asiatischen (99 %) Langsam-Metabolisierern aus. Andere Allele, die mit einem fehlenden oder verringerten Metabolismus verbunden sind, sind weniger häufig und schließen CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 und \*8 ein. Ein Patient mit Langsam-Metabolisierer-Status trägt zwei Loss-of-Function-Allele, wie oben definiert. Die publizierten Häufigkeiten für den langsamen CYP2C19-Metabolisierer-Genotyp sind etwa 2 % für Kaukasier, 4 % für Schwarze und 14 % für Chinesen. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp der Patienten bestimmt werden kann.

Eine Crossover-Studie mit 40 Gesunden, 10 aus jeder CYP2C19-Metabolisierer-Gruppe (ultraschnell, schnell, intermediär, langsam), untersuchte die Pharmakokinetik und die Hemmung der Thrombozytenaggregation unter Anwendung von 300 mg, gefolgt von 75 mg/Tag und 600 mg, gefolgt von 150 mg/Tag jeweils über 5 Tage (Steady State). Es wurden keine erheblichen Unterschiede in der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten und der durchschnittlichen Hemmung der Thrombozytenaggregation zwischen den Ultraschnell-, Schnell- und Intermediär-Metabolisierern beobachtet. Bei den langsamen Metabolisierern war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten im Vergleich zu schnellen Metabolisierern um 63-71 % vermindert.

Durch die 300-mg-/75-mg-Dosierung wurde die Hemmung der Thrombozytenaggregation in Langsam-Metabolisierern mit einer durchschnittlichen Inhibition der Plättchenaggregation (IPA; 5 µM ADP) von 24 % (24 Stunden) und 37 % (Tag 5) vermindert, im Vergleich zu einer durchschnittlichen IPA von 39 % (24 Stunden) und 58 % (Tag 5) bei schnellen Metabolisierern und 37 % (24 Stunden) und 60 % (Tag 5) bei intermediären Metabolisierern. Wenn langsame Metabolisierer 600 mg/150 mg erhielten, war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel größer als mit der 300-mg-/75-mg-Dosierung. Außerdem betrug die IPA 32 % (24 Stunden) und 61 % (Tag 5) und war damit höher als bei langsamen Metabolisierern, die die 300-mg-/75-mg-Dosierung erhielten und vergleichbar mit den anderen CYP2C19-Metabolisierer-Gruppen, die die 300-mg/75-mg-Dosierung erhielten. Eine geeignete Dosierung für diese Patientenpopulation wurde noch nicht in klinischen Ergebnisstudien ermittelt.

In Übereinstimmung mit den oben genannten Ergebnissen konnte in einer Meta-Analyse von 6 Studien mit 335 Clopidogrel-behandelten Patienten im Steady State gezeigt werden, dass die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten um 28 % bei Intermediär-Metabolisierern und um 72 % bei Langsam-Metabolisierern reduziert war, während die Hemmung der Thrombozytenaggregation (5 µM ADP) mit Unterschieden in der IPA (Inhibition der Plättchenaggregation) von 5,9 % bzw. 21,4 % im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern reduziert war.

Der Einfluss des CYP2C19-Genotyps auf den klinischen Nutzen für Patienten, die mit Clopidogrel behandelt werden, wurde in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien nicht untersucht. Es gab jedoch etliche retrospektive Auswertungen, die diesen Effekt in Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, untersucht haben und für die Genotypisierungen vorliegen: CURE (n = 2.721), CHARISMA (n = 2.428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1.477) und ACTIVE-A (n = 601) sowie etliche veröffentlichte Kohortenstudien.

In der TRITON-TIMI 38- und 3 Kohortenstudien (Collet, Sibbing, Giusti) hatte eine kombinierte Gruppe von Patienten mit entweder Intermediär- oder Langsam-Metabolisierer-Status eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) oder Stentthrombosen im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern.

In der CHARISMA- und einer Kohortenstudie (Simon) wurde eine erhöhte Ereignisrate nur bei den Langsam-Metabolisierern im Vergleich zu den schnellen Metabolisierern beobachtet.

In der CURE-, CLARITY-, ACTIVE-A- und einer Kohortenstudie (Trenk) konnte keine erhöhte Ereignisrate anhand des Metabolisierungsstatus festgestellt werden.

Keine dieser Studien hatte einen angemessenen Umfang, um Unterschiede in Bezug auf das klinische Ergebnis bei langsamen Metabolisierern festzustellen.

#### 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 Blutungszeit 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 Dosierungen wurde sowohl bei der Ratte als auch beim Pavian eine schlechte Magenverträglichkeit von Clopidogrel 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

#### Tablettenkern:

Macrogol 6000

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Crospovidon Typ A

Hydriertes Rizinusöl

#### Filmüberzug:

Macrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Deutschland

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/534/001 – 007

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

28.07.2009

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

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

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

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Deutschland

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

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Pharmakovigilanzsystem*

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1. der Zulassung dargelegt, in Kraft ist und funktioniert, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

*Risikominimierungsplan*

Nicht zutreffend.

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

*PSURs*

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

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Clopidogrel HEXAL 75 mg Filmtabletten  
Clopidogrel

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Besilat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9 BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/09/534/001  
EU/1/09/534/002  
EU/1/09/534/003  
EU/1/09/534/004  
EU/1/09/534/005  
EU/1/09/534/006  
EU/1/09/534/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

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

Clopidogrel HEXAL 75 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Clopidogrel HEXAL 75 mg Filmtabletten

Clopidogrel

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Acino Pharma GmbH

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

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

Clopidogrel HEXAL enthält den Wirkstoff Clopidogrel, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Plättchenhemmer bezeichnet werden. Blutplättchen (sogenannte Thrombozyten) sind sehr kleine Zellen, die sich während der Bildung eines Blutpfropfs zusammenklumpen.

Plättchenhemmer verhindern dieses Zusammenklumpen und verringern auf diese Weise das Risiko der Entstehung von Blutgerinnseln (ein Vorgang, der Thrombose genannt wird).

Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL zur Verhinderung von Blutgerinnseln und zur Verringerung des Risikos für das Auftreten dieser schweren Ereignisse aus folgenden Gründen verschrieben bekommen:

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

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

### **Clopidogrel HEXAL darf nicht eingenommen werden,**

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

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

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

- wenn Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben, dies kann sein:
  - eine Krankheit, aufgrund 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, Organen oder Gelenken Ihres Körpers),
  - wenn Sie vor kurzem eine schwere Verletzung hatten,
  - wenn Sie sich vor kurzem einer Operation unterzogen haben (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe),
  - wenn Sie sich innerhalb der nächsten sieben Tage einer Operation (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe) unterziehen müssen,
- wenn sich bei Ihnen in den letzten sieben Tagen ein Blutgerinnsel in einer Hirnarterie gebildet hat (ischämischer Schlaganfall);
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben.

Während der Einnahme von Clopidogrel HEXAL:

- Sie sollten Ihrem Arzt mitteilen, wenn bei Ihnen ein chirurgischer bzw. zahnärztlicher Eingriff geplant ist.
- Außerdem sollten Sie Ihrem Arzt unverzüglich mitteilen, wenn Sie ein Krankheitsbild entwickeln (auch als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder TTP bekannt), das Fieber beinhaltet und Blutungen unter der Haut, die wie kleine rote Pünktchen aussehen. Dies kann mit einer unerklärlichen, ausgeprägten Müdigkeit, Verwirrtheit und einer Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht, siehe Abschnitt 4 „WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“) verbunden sein.
- Wenn Sie sich schneiden oder verletzen, kann die Blutung eventuell länger als sonst andauern. Dies hängt mit der Wirkung Ihres Arzneimittels zusammen, da es die Gerinnung des Blutes hemmt. Kleinere Schnitte und Verletzungen, wie sie z. B. wenn Sie sich schneiden oder beim Rassieren auftreten können, sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem aufgrund der Blutung besorgt sind, sollten Sie sich mit Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen (siehe Abschnitt 4 „WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?“).
- Ihr Arzt kann Bluttests anordnen.

### **Kinder und Jugendliche**

Clopidogrel HEXAL ist nicht für Kinder oder Jugendliche vorgesehen.

## **Bei Einnahme von Clopidogrel HEXAL mit anderen Arzneimitteln**

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

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

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

- Antikoagulantien zum Einnehmen, Arzneimittel, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern,
- nichtsteroidale Antiphlogistika, die normalerweise zur Behandlung von schmerhaften und/oder entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken angewendet werden,
- Heparin oder andere Arzneimittel in Spritzen, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern,
- Omeprazol, Esomeprazol oder Cimetidin, Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden,
- Fluconazol, Voriconazol, Ciprofloxacin oder Chloramphenicol, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen,
- Fluoxetin, Fluvoxamin oder Moclobemid, Arzneimittel zur Behandlung einer Depression,
- Carbamazepin oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung einiger Epilepsieformen,
- Ticlopidin, anderes Arzneimittel zur Verhinderung des Zusammenklumpens von Blutplättchen.

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

## **Bei Einnahme von Clopidogrel HEXAL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Clopidogrel HEXAL kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Dieses Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie nicht stillen.

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen.

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 HEXAL ungünstig auf Ihre Fahrtüchtigkeit oder auf Ihre Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, auswirkt.

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

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

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

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

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

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

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Clopidogrel HEXAL abbrechen**

**Brechen Sie die Behandlung nicht ab, solange Ihr Arzt es nicht anordnet.** 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 HEXAL Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeitsangabe der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen entspricht folgenden Festlegungen:

- Sehr häufig (treten bei mehr als 1 Behandelten von 10 auf)
- Häufig (treten bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auf)
- Gelegentlich (treten bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auf)
- Selten (treten bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auf)
- Sehr selten (treten bei weniger als 1 Behandelten von 10.000 auf)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**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 HEXAL ist erforderlich“).

- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hauthausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Diese können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

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

**Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Clopidogrel HEXAL 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 HEXAL ist erforderlich“).

#### **Andere unter Clopidogrel HEXAL beobachtete Nebenwirkungen sind:**

- Häufige Nebenwirkungen:  
Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen.
- Gelegentliche Nebenwirkungen:  
Kopfschmerzen, Magengeschwür, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Hauthausschläge, Juckreiz, Benommenheit/Schwindel, Kribbeln und Taubheitsempfinden.
- Seltene Nebenwirkung:  
Schwindel/Gleichgewichtsstörungen.
- Sehr seltene Nebenwirkungen:  
Gelbsucht, starke Bauchschmerzen mit oder ohne Rückenschmerzen, Fieber, Atembeschwerden, mitunter verbunden mit Husten, allgemeine allergische Reaktionen, Schwellungen im Mundbereich, Blasenbildung der Haut, allergische Hautreaktionen, Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis), niedriger Blutdruck, 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 HEXAL AUFZUBEWAHREN?**

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

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

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

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### Was Clopidogrel HEXAL enthält

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

*Tablettenkern:*

Macrogol 6000

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Crospovidon Typ A

Hydriertes Rizinusöl

*Filmüberzug:*

Macrogol 6000

Ethylcellulose (E462),

Titandioxid (E171)

### Wie Clopidogrel HEXAL aussieht und Inhalt der Packung

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

### Pharmazeutischer Unternehmer

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Deutschland

### Hersteller

Acino AG

Am Windfeld 35

83714 Miesbach

Deutschland

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Deutschland

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

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Mediaalaan 40  
1800 Vilvoorde  
België  
Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 8024 908 0  
Email: [service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Sambrook Pharmaceutical  
4, KAZANTZAKI & AG. PANTELEIMONOS  
GR- 13561 AG. ANARGYROI  
Τηλ: + 30 210 8323 372

**España**

Bexal Farmaceutica S.A.  
Av/Osa Mayor no 4, Area B  
E-28023 Aravaca / Madrid  
[sandoz.responde@sandoz.com](mailto:sandoz.responde@sandoz.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
D-83607 Holzkirchen  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: + 49 8024 908 0

**Magyarország**

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

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Marsa HMR 14  
Tel: + 356 21220174

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

HEXAL Pharma GmbH  
Carlbergergasse 44  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)53382000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Newtown  
IRL - Bantry Co. Cork  
Tel: + 353 27 50077

**Ísland**

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

**Italia**

HEXAL S.p.A. c/o Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: + 39-02-96 541

**Kύπρος**

Panicos Hadjigeorgiou  
For P. T. Hadjigeorgiou co ltd  
Postal address: P.O. Box 53158-3301 Limassol,  
Cyprus  
Office address: Yildiz 31-3042 Limassol Cyprus  
Τηλ: 00357 25372425  
Fax: 00357 25376400  
e-mail: [hapanicos@cytanet.com.cy](mailto:hapanicos@cytanet.com.cy)

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

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