

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 62,16 mg Lactose-Monohydrat und 10 mg hydriertes Rizinusöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellrosafarbene bis rosafarbene kapselförmige Filmtabletten, mit Prägung "C75" auf der einen Seite der Tablette und glatter anderer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention atherothrombotischer Ereignisse

Clopidogrel ist indiziert bei:

- erwachsenen 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,
- erwachsenen 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.

Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.

Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

- Erwachsene und ältere Patienten

Es werden ein Mal 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 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 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).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte Clopidogrel einmal täglich in einer Dosis von 75 mg gegeben werden. ASS (75-100 mg täglich) sollte in Kombination mit Clopidogrel begonnen und weitergeführt werden (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 hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen (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 in Abschnitt 2 genannten Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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, oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhalten. Diese Patienten sollten hinsichtlich jeglicher Blutungszeichen einschließlich okkultur Blutungen sorgfältig überwacht werden, besonders während der ersten Behandlungswochen und/oder nach invasiver kardialer Intervention oder Operation. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit oralen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen, da Blutungen verstärkt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und ein 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 (ungewöhnliche Lokalisation oder Dauer) melden sollten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

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

Erworbene Hämophilie

Es wurde von erworbener Hämophilie nach der Einnahme von Clopidogrel berichtet. Im Falle einer bestätigten isolierten Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) mit oder ohne Blutungen sollte eine erworbene Hämophilie in Betracht gezogen werden. Patienten mit der bestätigten Diagnose einer erworbenen Hämophilie müssen von einem Spezialisten versorgt und behandelt werden und Clopidogrel muss abgesetzt werden.

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).

Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen

Patienten sollten auf eine Überempfindlichkeit gegen Thienopyridine (wie z. B. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel) in der Vorgeschichte untersucht werden, da Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen berichtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8). Thienopyridine können schwache bis schwere allergische Reaktionen, wie z. B. Hautausschlag, Angioödem oder hämatologische Kreuzreaktionen, wie z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie verursachen. Bei Patienten, die bereits eine allergische Reaktion und/oder eine hämatologische Reaktion gegen ein anderes Thienopyridin gezeigt haben, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung dergleichen oder einer anderen Reaktion bestehen. Eine Überwachung von Patienten mit bekannter Allergie gegen Thienopyridine auf Zeichen einer Überempfindlichkeit wird angeraten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Sonstige Bestandteile

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 Antikoagulanzen: Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und oralen Antikoagulanzen 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 zwei Mal täglich 500 mg ASS für einen Tag führte zu keiner signifikanten Zunahme der Clopidogrel-bedingten Verlängerung der Blutungszeit. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt, ist möglich. Deshalb sollte eine Kombinationstherapie nur mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings sind Clopidogrel und ASS gemeinsam bis zu einem Jahr lang gegeben worden (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

SSRI: Da SSRI die Aktivierung der Thrombozyten beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, sollte die gleichzeitige Gabe von SSRI mit Clopidogrel mit Vorsicht erfolgen.

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 oder mäßig 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.

Protonenpumpen-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 H₂-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-Vasodilatoren, 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 ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (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 Therapie mit Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Anwendung von Clopidogrel wurde im Rahmen klinischer Studien an mehr als 44.000 Patienten untersucht. Mehr als 12.000 dieser Patienten erhielten das Arzneimittel ein Jahr oder länger. 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. Die in den Studien CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT und ACTIVE-A beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen werden nachfolgend diskutiert. 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 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.

In der ACTIVE-A-Studie war die Rate schwerer Blutungen in der Clopidogrel + ASS-Gruppe höher als in der Placebo + ASS-Gruppe (6,7 % vs. 4,3 %). Schwere Blutungen waren in beiden Gruppen hauptsächlich extrakraniellen Ursprungs (Clopidogrel + ASS-Gruppe: 5,3 %; Placebo + ASS-Gruppe: 3,5 %), vor allem aus dem Gastrointestinaltrakt (3,5 % vs. 1,8 %). Es traten deutlich mehr intrakranielle Blutungen in der mit Clopidogrel + ASS behandelten Gruppe im Vergleich zu der Placebo + ASS-Gruppe auf (1,4 % bzw. 0,8 %). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in der Rate tödlicher Blutungen (Clopidogrel + ASS-Gruppe: 1,1%; Placebo + ASS-Gruppe: 0,7%) und hämorrhagischer Schlaganfälle (0,8 % bzw. 0,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
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, erworbene Hämophilie A, Granulozytopenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems				Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, kreuzreaktive Arzneimittel-Überempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z. B. Ticlopidin, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)*
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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten, nicht bekannt*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis			Atemwegsblutungen (Hämoptyse, Lungenblutungen), Bronchospasmen, interstitielle Pneumonie, eosinophile 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 Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme), Angioödem, Arzneimittel-induziertes Hypersensitivitätssyndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), erythematöses oder exfoliatives Exanthem, Urtikaria, Ekzem, Lichen planus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Blutungen im Muskel- bzw. Skelettbereich (Hämarthrose), Arthritis, Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie		Glomerulonephritis, Anstieg des Serumkreatinins

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

*Angaben beziehen sich auf Clopidogrel mit Häufigkeit „nicht bekannt“.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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.

Wirkmechanismus

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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel wurden in 5 Doppelblindstudien mit über 88.000 Patienten untersucht: in der CAPRIE-Studie, ein Vergleich von Clopidogrel und ASS, und in den vier Studien CURE, CLARITY, COMMIT und ACTIVE-A, in denen Clopidogrel mit Placebo, jeweils in Kombination mit ASS und anderen Standardtherapien, verglichen wurde.

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

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

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

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

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

Akutes Koronarsyndrom

In die CURE-Studie wurden 12.562 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt) eingeschlossen, die sich innerhalb von 24 Stunden nach der jüngsten Brustschmerzepisode oder ischämietypischen Beschwerden vorgestellt hatten. Zum Einschluss in die Studie mussten die Patienten entweder EKG-Veränderungen, vereinbar mit einer neu aufgetretenen Ischämie, erhöhte kardiale Enzyme oder mindestens zweifach erhöhte Troponin-I- oder -T-Spiegel aufweisen. Die Patienten wurden zu Clopidogrel (300 mg einmalige Aufsättigungsdosis mit anschließend 75 mg/Tag, $n = 6.259$) oder Placebo ($n = 6.303$), jeweils in

Kombination mit ASS (75 - 325 mg ein Mal täglich) und anderen Standardtherapien, randomisiert. Die Patienten wurden bis zu einem Jahr lang behandelt. In der CURE-Studie wurden 823 (6,6 %) Patienten begleitend mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt. Heparine wurden bei über 90 % der Patienten eingesetzt, und die relative Blutungsrate zwischen Clopidogrel und Placebo wurde durch die begleitende Heparin-Therapie nicht signifikant beeinflusst.

Die Zahl der Patienten, die den primären Endpunkt (kardiovaskulärer [CV] Tod, Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) erreichten, betrug in der Clopidogrel-Gruppe 582 (9,3 %) und in der Placebo-Gruppe 719 (11,4 %), eine 20 %ige Reduktion des relativen Risikos (95 % CI von 10 – 28 %; $p = 0,00009$) zu Gunsten der Clopidogrel-Gruppe. Die relative Risikoreduktion betrug 17 %, wenn Patienten konservativ behandelt wurden, 29 %, wenn bei den Patienten eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, und 10 %, wenn eine aorto-koronare Bypassoperation durchgeführt wurde. Neue kardiovaskuläre Ereignisse (primärer Endpunkt) wurden in den jeweiligen Studienintervallen 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 und 9-12 Monate verhindert mit einer relativen Risikoreduktion von 22 % (CI: 8,6; 33,4), von 32 % (CI: 12,8; 46,4), von 4 % (CI: -26,9; 26,7), von 6 % (CI: -33,5; 34,3) bzw. von 14 % (CI: -31,6; 44,2). Über eine Behandlungsdauer von 3 Monaten hinaus verstärkte sich also der Nutzen, der in der Clopidogrel + ASS behandelten Gruppe beobachtet wurde, nicht weiter, wohingegen das Blutungsrisiko persistierte (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Zahl der Patienten, die den co-primären Endpunkt erreichten (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder refraktäre Ischämie), betrug in der Clopidogrel-Gruppe 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 ein Mal täglich).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clopidogrel bei Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten 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, Infarktlokalisierung und Art des Fibrinolytikums oder Heparins.

In die COMMIT-Studie (2 x 2 faktorielles Design) wurden 45.852 Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen mit Verdacht auf Herzinfarkt und typischen EKG-Veränderungen (z. B. ST-Strecken-Hebung, ST-Strecken-Senkung oder Linksschenkelblock) vorstellten. Die Patienten erhielten Clopidogrel (75 mg/Tag, $n = 22.961$) oder Placebo ($n = 22.891$) in Kombination mit ASS (162 mg/Tag) für 28 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung. Die co-primären Endpunkte waren Tod jeglicher Ursache bzw. das erste Auftreten eines Reinfarktes, eines Schlaganfalls oder Todes. Der Anteil an Frauen in der untersuchten Patientenpopulation lag bei 27,8 %, der Anteil der Patienten ≥ 60 Jahre bei 58,4 % (26 % ≥ 70 Jahre) und 54,5 % erhielten Fibrinolytika.

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

Vorhofflimmern

In die ACTIVE-W- und die ACTIVE-A-Studie, gesonderte Prüfungen innerhalb des ACTIVE-Programms, wurden Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) aufgenommen, die wenigstens einen Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse aufwiesen.

Auf Grundlage der Einschlusskriterien schlossen Ärzte Patienten in die ACTIVE-W ein, wenn diese Kandidaten für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA, wie z. B. Warfarin) waren. In die ACTIVE-A-Studie wurden Patienten aufgenommen, die keine VKA-Therapie erhalten konnten, weil sie ungeeignet waren oder die Therapie ablehnten.

Die ACTIVE-W-Studie zeigte, dass eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten wirksamer war als mit Clopidogrel und ASS.

Die ACTIVE-A-Studie ($n = 7.554$) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Multicenter-Studie, die Clopidogrel 75 mg/Tag + ASS ($n = 3.772$) mit Placebo + ASS ($n = 3.782$) verglichen hat. Die empfohlene Dosis für ASS war 75 – 100 mg/Tag. Patienten wurden bis zu 5 Jahre behandelt.

Patienten, die im ACTIVE-Programm randomisiert wurden, zeichneten sich durch nachgewiesenes Vorhofflimmern aus, d. h. entweder permanentes VHF oder wenigstens zwei Episoden von intermittierendem VHF in den letzten sechs Monaten und wenigstens einen der folgenden Risikofaktoren:

Alter ≥ 75 Jahre oder Alter zwischen 55 und 74 Jahren und entweder Diabetes mellitus, der eine medikamentöse Therapie erfordert, einen bereits nachgewiesenen Myokardinfarkt oder eine bekannte

koronare Herzkrankheit, behandelter systemischer Bluthochdruck, vorheriger Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA), oder nicht zerebraler systemischer Embolus, linksventrikuläre Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion < 45 %; oder eine nachgewiesene periphere Verschlusskrankheit. Der mittlere CHADS2-Score betrug 2.0 (Bereich 0-6).

Die wichtigen Ausschlusskriterien für Patienten waren peptisches Ulkus innerhalb der vorangegangenen 6 Monate, frühere intrazerebrale Blutungen, signifikante Thrombozytopenie (Plättchenzahl < 50 x 10⁹/l), Bedarf an Clopidogrel oder einem oralen Antikoagulans (OAC), oder Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe.

Dreiundsiebzig Prozent (73 %) der in der ACTIVE-A-Studie eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund der ärztlichen Einschätzung, einer unzuverlässigen INR-Kontrolle („International Normalized Ratio“), der Neigung zu Stürzen und Schädeltraumen oder eines spezifischen Blutungsrisikos keine VKA einnehmen; bei 26 % der Patienten gründete sich die ärztliche Entscheidung auf der Ablehnung des Patienten, VKA einzunehmen.

Der Anteil an Frauen in der Patientengruppe lag bei 41,8 %. Das Durchschnittsalter betrug 71 Jahre, 41,6 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre. Insgesamt 23,0 % der Patienten erhielten Antiarrhythmika, 52,1 % Betablocker, 54,6 % ACE-Inhibitoren und 25,4 % Statine.

Die Anzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten (Zeitpunkt des ersten Auftretens von Schlaganfall, MI, nicht zerebraler systemischer Embolie, vaskulär bedingtem Tod), lag bei 832 (22,1 %) in der Clopidogrel + ASS-Gruppe und bei 924 (24,4 %) in der Placebo + ASS-Gruppe (relative Risikoreduktion 11,1 %; 95 % CI von 2,4 % bis 19,1 %; p = 0,013), vor allem durch die reduzierte Häufigkeit von Schlaganfällen. Schlaganfälle traten bei 296 Patienten (7,8 %) auf, die Clopidogrel + ASS erhielten, und bei 408 Patienten (10,8 %), die Placebo + ASS erhielten (relative Risikoreduktion 28,4 %; 95% CI von 16,8 % bis 38,3 %; p = 0,00001).

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 and 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 µM ADP-induzierte Thrombozytenaggregation), die damit vergleichbar ist mit der bei Erwachsenen, die täglich 75 mg Clopidogrel 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

Resorption

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 %.

Verteilung

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.

Biotransformation

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.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (E 463)
Crospovidon (Typ A)
Hydriertes Rizinusöl
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Für die HDPE-Flaschen wurde die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch nachgewiesen für:

- Flaschen mit 30 Tabletten: 30 Tage
- Flaschen mit 100 Tabletten: 100 Tage

Alle restlichen unverbrauchten Tabletten sollten nach Ablauf dieser Zeit verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte ablösbare Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen, perforierte Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen und HDPE-Flaschen mit Polypropylenverschluss oder kindergesichertem Polypropylenverschluss und Silica-Trockengel.

- Ablösbare perforierte Blisterpackungen enthalten 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Filmtablette.
- Perforierte Blisterpackungen enthalten 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Filmtablette.
- Flaschen enthalten 30 oder 100 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/649/001-016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.06.2011

10. STAND DER INFORMATION

TT.Monat.JJJJ

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
H-4042 Debrecen
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne
BN22 9AG East Sussex
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
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 ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für ablösbare Blisterpackungen (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Filmtablette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrobromid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

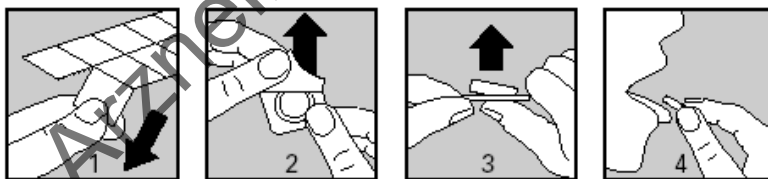
Enthält auch Lactose und hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14x1 Filmtablette
28x1 Filmtablette
30x1 Filmtablette
50x1 Filmtablette
84x1 Filmtablette
90x1 Filmtablette
100x1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.



1. Trennen Sie eine einzelne Zelle der Blisterpackung vorsichtig an der sie umgebenden Perforation vom Rest des Folienstreifens ab.
2. Ziehen Sie vorsichtig die Rückseite ab.
3. Drücken Sie die Tablette raus.
4. Legen Sie die Tablette in den Mund und schlucken Sie sie mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit.

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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Filmtablette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für Blisterpackungen (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1
Filmtablette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrobromid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Information.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14x1 Filmtablette
28x1 Filmtablette
30x1 Filmtablette
50x1 Filmtablette
84x1 Filmtablette
90x1 Filmtablette
100x1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART 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 VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Filmtablette)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für Flaschen (30 oder 100 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel

2. WIRKSTOFF

Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrobromid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und hydriertes Rizinusöl. Siehe Packungsbeilage für weitere Information.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART 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:

HDPE Flasche mit 30 Tabletten:
30 Tage nach dem ersten Öffnen verwerfen

HDPE Flasche mit 100 Tabletten:
100 Tage nach dem ersten Öffnen verwerfen

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT (30 oder 100 Filmtabletten)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten
Clopidogrel
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

HDPE Flasche mit 30 Tabletten:
30 Tage nach dem ersten Öffnen verwerfen

HDPE Flasche mit 100 Tabletten:
100 Tage nach dem ersten Öffnen verwerfen

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Clpidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg Filmtabletten Clpidogrel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind (siehe Abschnitt 4).

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Clpidogrel Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Clpidogrel Teva Pharma B.V. beachten?
3. Wie ist Clpidogrel Teva Pharma B.V. einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Clpidogrel Teva Pharma B.V. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Clpidogrel Teva Pharma B.V. und wofür wird es angewendet?

Clpidogrel Teva Pharma B.V. enthält Clpidogrel und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die „Thrombozytenaggregationshemmer“ genannt werden. Es wirkt, indem es bestimmte Bestandteile in Ihrem Blut („Blutplättchen“) daran hindert, zusammen zu kleben und ein Blutgerinnsel zu bilden, das den Blutfluss zu wichtigen Bereichen Ihres Körpers wie zum Herzen und in das Gehirn blockieren kann.

Wenn Sie an einer Verhärtung der Arterien („Arteriosklerose“) leiden, besteht ein erhöhtes Risiko dafür, dass sich in Ihren Blutgefäßen Blutgerinnsel bilden. Bei Erwachsenen verringert Clpidogrel Teva Pharma B.V. das Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln und dadurch das Risiko für ernsthafte Erkrankungen wie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Sie haben Clpidogrel Teva Pharma B.V. verschrieben bekommen:

- Weil Sie an einer Verhärtung der Arterien leiden und vor kurzem einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine Erkrankung hatten, die als „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ bezeichnet wird (eine Erkrankung der Blutgefäße mit Ausnahme derjenigen in Gehirn und Herz).
- Weil Sie eine Episode mit starkem Brustschmerz hatten, 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 als schmerzstillendes und fiebersenkendes Mittel als auch zur Verhinderung von Blutgerinnseln enthalten ist) von Ihrem Arzt verschrieben bekommen haben.
- Weil Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben, eine Krankheit, die man Vorhofflimmern nennt, und Sie keine Arzneimittel einnehmen können, die man als „orale Antikoagulanzen“ (Vitamin-K-Antagonisten) bezeichnet, die verhindern, dass sich neue Blutgerinnsel bilden und bestehende Blutgerinnsel wachsen.
Sie sollten darauf hingewiesen worden sein, dass bei dieser Krankheit „orale Antikoagulanzen“ wirksamer sind als ASS oder eine Kombination von ASS und Clpidogrel Teva Pharma B.V.. Ihr Arzt sollte Ihnen Clpidogrel Teva Pharma B.V. plus ASS verschrieben haben, wenn Sie

keine „oralen Antikoagulanzen“ einnehmen können und kein Risiko für schwere Blutungen haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. beachten?

Clopidogrel Teva Pharma B.V. darf nicht eingenommen werden,

- Wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Clopidogrel oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.
- Wenn Sie an einer anderen Erkrankung mit akuten Blutungen leiden, beispielsweise verursacht durch ein Magengeschwür oder eine Hirnblutung.

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 Teva Pharma B.V. beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn:

- Sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben. Zum Beispiel:
 - Wenn Sie vor kurzem eine schwere Verletzung hatten
 - Wenn Sie sich vor kurzem einer Operation unterzogen haben oder bei Ihnen eine Operation geplant ist (einschließlich zahnärztlicher Eingriffe)
 - Wenn Sie unter einer Erkrankung des Blutes leiden, auf Grund derer Sie ein erhöhtes Risiko für innere Blutungen (Blutungen im Körperinneren) haben
 - Wenn Sie irgendeine andere Krankheit haben, auf Grund derer Sie ein erhöhtes Risiko für innere Blutungen haben (z.B. Magengeschwüre oder Wunden im Auge)
- wenn sich bei Ihnen in den letzten sieben Tagen ein Blutgerinnsel in einer Hirnarterie gebildet hat (ischämischer Schlaganfall)
- Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben
- Sie eine Allergie oder Reaktion auf irgendein Arzneimittel hatten, das zur Behandlung Ihrer Erkrankung angewendet wird.

Während der Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- 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 bekannt), einschließlich Verhaltensänderungen, Kopfschmerzen, Koma, Sehstörungen, Krampfanfälle, Nierenversagen, Fieber, extreme Müdigkeit, Schwäche oder Einblutungen in den Magen, den Darm oder die Haut (mit kleinen roten Pünktchen oder großen blauen Flecken) (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)
- Wenn Sie sich schneiden oder verletzen, kann die Blutung eventuell länger als sonst andauern. Dies hängt mit der Wirkung Ihres Arzneimittels zusammen, da es die Gerinnung des Blutes hemmt. Kleinere Schnitte und Verletzungen, wie sie z. B. wenn Sie sich schneiden oder beim Rasieren auftreten können, sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem aufgrund der Blutung besorgt sind, sollten Sie sich mit Ihrem behandelnden Arzt unverzüglich in Verbindung setzen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)
- Ihr Arzt kann Bluttests anordnen

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder, da es bei diesen nicht wirkt.

Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere

Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden oder vor kurzem angewendet haben:

- Antikoagulanzen zum Einnehmen (Arzneimittel zum Einnehmen, die die Bildung von Blutgerinnseln verhindern) wie Warfarin. Die gleichzeitige Anwendung mit Clopidogrel Teva Pharma B.V. wird nicht empfohlen.
- Glycoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung), wie z.B. Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban.
- Heparin (ein Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung).
- Arzneimittel zum Abbau von Blutgerinnseln (z.B. Alteplase und Streptokinase).
- Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (zur Behandlung von schmerzhaften entzündlichen Zuständen von Muskeln und Gelenken). Z.B. Ibuprofen, Diclofenac und Meloxicam.
- Omeprazol, Esomeprazol oder Cimetidin, Arzneimittel zur Behandlung von Magenbeschwerden,
- Fluconazol, Voriconazol, Ciprofloxacin oder Chloramphenicol, Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen und Pilzinfektionen,
- Carbamazepin oder Oxcarbazepin, Arzneimittel zur Behandlung einiger Epilepsieformen,
- Ticlopidine, anderes Arzneimittel zur Verhinderung des Zusammenklumpens von Blutplättchen,
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fluoxetin oder Fluvoxamin), Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung einer Depression eingesetzt werden,
- Moclobemid, Arzneimittel zur Behandlung einer Depression.

Die Einnahme dieser Arzneimittel in Kombination mit Clopidogrel Teva Pharma B.V. könnte das Blutungsrisiko erhöhen.

Wenn Sie unter starkem Brustschmerz (instabile Angina oder Herzinfarkt) gelitten haben, kann Ihnen Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure, einem schmerzstillenden und fiebersenkenden Mittel, verschrieben worden sein. Eine gelegentliche Einnahme von Acetylsalicylsäure (nicht mehr als 1.000 mg innerhalb von 24 Stunden) ist im Allgemeinen unbedenklich. Eine langfristige Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte jedoch mit Ihrem Arzt besprochen werden.

Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Clopidogrel Teva Pharma B.V. kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel sollte während Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, sollten Sie nicht stillen.

Wenn Sie stillen oder vorhaben zu stillen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. enthält hydriertes Rizinusöl. Dieses kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

3. Wie ist Clopidogrel Teva Pharma B.V. einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette zu 75 mg pro Tag. Sie sollten die Tablette mit Wasser oder einer anderen Flüssigkeit einnehmen. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel regelmäßig jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Sie können es zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine Episode mit starkem Brustschmerz hatten (instabile Angina Pectoris oder Herzinfarkt), kann Ihnen Ihr Arzt 300 mg Clopidogrel Teva Pharma B.V. ein Mal zu Behandlungsbeginn geben. Anschließend ist die übliche Dosis ein Mal täglich eine 75-mg-Tablette Clopidogrel Teva Pharma B.V..

Sie müssen Clopidogrel Teva Pharma B.V. so lange einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie eine größere Menge von Clopidogrel Teva Pharma B.V. eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie (oder jemand anders) viele Tabletten auf einmal eingenommen haben/hat oder wenn Sie glauben, dass ein Kind eine der Tabletten eingenommen hat, setzen Sie sich sofort mit der Notfallaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder mit Ihrem Arzt in Verbindung. Eine Überdosierung führt wahrscheinlich zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Bitte nehmen Sie diese Packungsbeilage und etwaige verbleibende Tabletten sowie die Packung mit in das Krankenhaus oder zu Ihrem Arzt, so dass der Arzt weiß, welche Tabletten eingenommen wurden.

Wenn Sie die Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. vergessen haben, aber innerhalb von 12 Stunden nach der ausgelassenen Einnahme daran denken, nehmen Sie die Tablette sofort ein und nehmen Sie dann die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein.

Wenn Sie eine Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. vergessen haben und nicht innerhalb von 12 Stunden nach der ausgelassenen Einnahme daran denken, überspringen Sie die vergessene Einnahme und nehmen Sie die nächste Tablette zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Clopidogrel Teva Pharma B.V. nicht, ohne dies zuvor mit Ihrem Arzt zu besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können ernsthaft sein. Wenn bei Ihnen eine der folgenden Beschwerden auftritt, müssen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen:

- Fieber, Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsschmerzen), blasse Haut oder extreme Müdigkeit. Dies kann auf einer Verringerung bestimmter Blutzellen beruhen.
- Verhaltensänderungen, Kopfschmerzen, Koma, Sehstörungen, Krampfanfälle, Nierenversagen, Fieber, extreme Müdigkeit, Schwäche oder Einblutungen in den Magen, den Darm oder die Haut (mit kleinen roten Pünktchen oder großen blauen Flecken). Dies könnte darauf hinweisen, dass Sie an einer ernsthaften Erkrankung leiden, die Thrombotische Thrombozytische Purpura genannt wird (eine seltene Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die dazu führt, dass sich über den Körper verteilt zahlreiche Blutgerinnsel ausbilden).
- Anzeichen von Leberproblemen, wie Gelbfärbung der Haut oder der weißen Augenabschnitte (Gelbsucht), eventuell im Zusammenhang mit Blutungen, die als rote Pünktchen unter der Haut erscheinen, und/oder Verwirrtheit (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Schwellungen im Mundbereich oder Erkrankungen der Haut wie Hautausschläge und Juckreiz, Blasenbildung der Haut. Dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion sein.

Blutungen

Die häufigsten für Clopidogrel-haltige Arzneimittel genannten Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100) 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, im Bauch (Abdomen), in der Lunge und in Gelenken berichtet worden.

Wenn Sie sich schneiden oder verletzen, kann die Blutung etwas länger als sonst andauern. Dies hängt mit der Wirkung Ihres Arzneimittels zusammen. Kleinere Schnitte oder Verletzungen (wie sie zum Beispiel beim Rasieren auftreten können) sind in der Regel ohne Bedeutung. Wenn Sie trotzdem verunsichert sind, die Blutung schwerer wird oder unerwartete Blutungen an ungewöhnlichen Stellen Ihres Körpers auftreten, sollten Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- blaue Flecken, Hämatome (ungewöhnliche Blutungen unter der Haut), Nasenbluten, Magen- oder Darmblutungen, verstärkte Blutungen bei Stichwunden
- Durchfall, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Sodbrennen

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen und Benommenheit
- länger anhaltende Blutungen, Blutungen im Inneren des Kopfes, Blutungen aus Gefäßen im Auge, Blut im Urin und/oder Purpura (rote Pünktchen auf der Haut, die durch Blutungen unter der Haut entstehen)
- Hautausschlag, Juckreiz, abnormale Berührungsempfindlichkeit
- Magen und Darmgeschwüre, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Blähungen und Entzündung des Magens, die zu Übelkeit, Appetitverlust und Unwohlsein nach dem Essen führt,
- Verringerung der Blutplättchen, wodurch sich das Risiko für Blutungen oder blaue Flecken erhöht
- Bluterkrankungen einschließlich eine Reduktion der Anzahl der weißen Blutkörperchen, wodurch sich das Risiko für Infektionen erhöht.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Verringerung bestimmter weißer Blutzellen, wodurch das Infektionsrisiko (Neutropenie) erhöht wird

- Schwindel (Benommenheit mit Drehschwindel)
- Blutungen im Bauch

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Eine ernsthafte Erkrankung, die Thrombotische Thrombozytische Purpura genannt wird (eine seltene Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die dazu führt, dass sich über den Körper verteilt zahlreiche Blutgerinnsel ausbilden). Mögliche Beschwerden sind Verhaltensänderungen, Kopfschmerzen, Koma, Sehstörungen, Krampfanfälle, Nierenversagen, Fieber, schwere Abgeschlagenheit, Schwäche oder Blutungen in den Magen, den Darm oder die Haut (mit kleinen roten Pünktchen oder großen blauen Flecken)
- Schwere Verringerung bestimmter Blutzellen mit erhöhtem Risiko für Blutungen oder blaue Flecken, erhöhtes Infektionsrisiko, blasse Haut und extreme Müdigkeit
- Allgemeine allergische Reaktionen (zum Beispiel allgemeines Hitzegefühl mit plötzlichem allgemeinem Unwohlsein bis hin zur Ohnmacht), Atembeschwerden, Schwellungen oder Entzündungen im Mundbereich, allergische Hautreaktionen
- Verwirrheitszustände oder Halluzinationen
- Geschmacksstörungen
- Wunder Mund (Stomatitis)
- Entzündung der Blutgefäße, niedriger Blutdruck
- Gelbfärbung der Haut und der weißen Augenabschnitte (Gelbsucht)
- Blutungen in der Lunge, im Rachen, im Magen- oder Darm, im Bauch oder den Gelenken.
- Blutungen aus Wunden nach einer Operation oder schwerwiegende Blutungen
- Schwere Bauchschmerzen mit oder ohne Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen
- Durchfall
- Fieber
- Veränderung der Konzentrationen bestimmter Substanzen im Blut. Diese können durch Bluttests erkennbar sein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Clopidogrel Teva Pharma B.V. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Flasche oder der Blisterpackung nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

HDPE Flaschen mit 30 Tabletten:

30 Tage nach dem ersten Öffnen sind noch vorhandene Tabletten zu verwerfen.

HDPE Flaschen mit 100 Tabletten:

100 Tage nach dem ersten Öffnen sind noch vorhandene Tabletten zu verwerfen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Clopidogrel Teva Pharma B.V. enthält:

- Der Wirkstoff ist: Clopidogrel. Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrobromid).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettenkern sind (siehe Abschnitt 2 „Clopidogrel Teva Pharma B.V. enthält Lactose“ und „Clopidogrel Teva Pharma B.V. enthält hydriertes Rizinusöl“): Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (E463), Croscopovidon (Typ A), hydriertes Rizinusöl und Natriumdodecylsulfat, und im Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

Wie Clopidogrel Teva Pharma B.V. aussieht und Inhalt der Packung

- Die Filmtabletten sind hellrosafarbene bis rosafarbene kapselförmige Filmtabletten. Auf der einen Seite der Tablette ist „C75“ eingepreßt, die andere Seite ist glatt.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. ist erhältlich in ablösbaren perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Tablette; in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 oder 100x1 Tablette oder in HDPE-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss oder mit kindergesicherterm Polypropylen-Verschluss und Silica-Trockengel mit 30 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- Bitte beachten Sie die Anweisungen, wie die Tabletten aus der Blisterpackung entnommen werden können, auf dem Umkarton der ablösbaren Folienstreifen der Blisterpackung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Teva Pharma B.V.,
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht,
Niederlande

Hersteller:

Teva Pharma B.V. ceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Ungarn

TEVA UK Ltd
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Vereinigtes Königreich

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Niederlande

TEVA Santé SA,

Rue Bellocier,
89107 Sens,
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem lokalen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

L-Irlanda
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U
Tel: +(34) 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel:+ 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Finnland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 (0) 1977 628500

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im: <Monat JJJJ>.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen