

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel HEXAL 75 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come besilato).

Eccipienti: ciascuna compressa rivestita con film contiene 3,80 mg di olio di ricino idrogenato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film bianche o bianco-grigie, marezzate, rotonde e biconvesse.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Clopidogrel è indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:

- Pazienti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata
- Pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:
  - sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), inclusi pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico (ASA).
  - sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

- Adulti ed anziani

Clopidogrel va somministrato in dose giornaliera singola di 75 mg.

Nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300 mg e quindi continuato con 75 mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75 mg - 325 mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100 mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi (vedere paragrafo 5.1).

- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75 mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato in questo contesto (vedere paragrafo 5.1).

Se viene omessa una dose:

- entro 12 ore dall'assunzione programmata: il paziente deve assumere immediatamente la dose e prendere la dose successiva all'orario abituale.
  - se sono trascorse più di 12 ore: il paziente deve prendere la dose successiva all'orario abituale e non deve prendere una dose doppia.
- Popolazione pediatrica  
Clopidogrel non deve essere usato nei bambini a causa di problematiche di efficacia. (vedere paragrafo 5.1).
  - Insufficienza renale  
L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale è limitata (vedere paragrafo 4.4).
  - Insufficienza epatica  
L'esperienza terapeutica in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Uso orale

La compressa può essere presa durante o lontano dai pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Insufficienza epatica grave.
- Sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica, o di emorragia intracranica.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

*Sanguinamenti e patologie di tipo ematologico*

A causa del rischio di sanguinamento e di reazioni avverse di tipo ematologico, l'esecuzione di un esame emocromocitometrico e/o di altri esami appropriati, deve subito essere presa in considerazione ogni volta si presentino sintomi clinici che suggeriscono sanguinamento durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8). Così come per altri farmaci antiaggreganti piastrinici, clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e nei pazienti in trattamento con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) compresi gli inibitori della COX-2. I pazienti devono essere accuratamente seguiti per individuare ogni segno di sanguinamento, compreso il sanguinamento occulto, in particolare durante le prime settimane di trattamento e/o dopo procedure cardiache invasive o interventi chirurgici. La somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.5).

Se un paziente deve sottoporsi ad intervento chirurgico elettivo per il quale un'attività antiaggregante piastrinica è temporaneamente non consigliabile, occorre interrompere l'uso di clopidogrel 7 giorni prima dell'intervento. Prima di essere sottoposti ad eventuale intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo farmaco i pazienti devono avvisare il medico ed il dentista che sono in trattamento

con clopidogrel. Clopidogrel prolunga il tempo di sanguinamento e va usato con cautela in pazienti che presentino lesioni a tendenza emorragica (particolarmente gastrointestinali e intraoculari).

I pazienti devono essere avvertiti che l'uso di clopidogrel (da solo o in associazione con ASA) potrebbe prolungare un eventuale sanguinamento e che devono informare il medico di ogni emorragia anomala (localizzazione o durata) che si possa manifestare.

#### *Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)*

Molto raramente, in seguito all'uso di clopidogrel, talvolta dopo una breve esposizione, è stata segnalata porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Questa è caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica microangiopatica associata o a problemi neurologici, disfunzione renale o a febbre. La PTT è una condizione potenzialmente fatale che richiede un trattamento immediato compresa la plasmaferesi.

#### *Ictus ischemico recente*

Per la mancanza di dati, clopidogrel non può essere consigliato durante i primi 7 giorni successivi a ictus ischemico acuto.

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

Farmacogenetica: Quando clopidogrel viene somministrato al dosaggio raccomandato nei pazienti metabolizzatori lenti del CYP2C19, la formazione del metabolita attivo di clopidogrel è ridotta e l'effetto sulla funzionalità piastrinica è minore. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5 per un elenco degli inibitori del CYP2C19; vedere anche paragrafo 5.2).

#### *Insufficienza renale*

L'esperienza terapeutica con clopidogrel è limitata in pazienti con insufficienza renale. Clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Insufficienza epatica*

L'esperienza terapeutica con clopidogrel è limitata in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica. Clopidogrel deve quindi essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

#### *Eccipienti*

Clopidogrel HEXAL contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco e diarrea.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*Anticoagulanti orali:* la somministrazione contemporanea di clopidogrel e anticoagulanti orali non è consigliata dato che può determinare l'aumento dell'intensità dei sanguinamenti (vedere paragrafo 4.4). Anche se la somministrazione di clopidogrel 75 mg/die non ha modificato la farmacocinetica di S-warfarin o l' International Normalised Ratio (INR) nei pazienti in trattamento a lungo termine con warfarin, la co-somministrazione di clopidogrel e warfarin aumenta il rischio di sanguinamento a causa degli effetti indipendenti sull'emostasi.

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa:* clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (vedere paragrafo 4.4).

*Acido acetilsalicilico (ASA):* ASA non modifica l'inibizione, mediata da clopidogrel, dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta; clopidogrel però potenzia l'effetto di ASA sull'aggregazione piastrinica

indotta dal collagene. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di 500 mg di ASA due volte die per un giorno, non ha ulteriormente prolungato in modo significativo il tempo di sanguinamento indotto da clopidogrel. Tra clopidogrel e acido acetilsalicilico è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, clopidogrel e ASA sono stati somministrati insieme per periodi fino a 1 anno (vedere paragrafo 5.1).

*Eparina:* in uno studio clinico condotto su soggetti sani, in seguito a somministrazione di clopidogrel non si è resa necessaria nessuna modifica della dose di eparina né è stato alterato l'effetto dell'eparina sulla coagulazione. La somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da clopidogrel. Tra clopidogrel e eparina è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Quindi l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Trombolitici:* la sicurezza della somministrazione contemporanea di clopidogrel, farmaci trombolitici fibrino o non-fibrino specifici ed eparine è stata studiata in pazienti con infarto miocardico acuto. L'incidenza di sanguinamento clinicamente significativo era simile a quella osservata quando farmaci trombolitici ed eparina erano somministrati insieme con ASA (vedere paragrafo 4.8).

*FANS:* in uno studio clinico condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di clopidogrel e naproxene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto. Tuttavia per la mancanza di studi di interazione con altri FANS, attualmente non risulta chiaro se esiste un aumento di rischio di sanguinamento gastrointestinale con tutti i FANS. Di conseguenza, la somministrazione contemporanea di FANS compresi gli inibitori della COX-2 e clopidogrel va eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre terapie concomitanti:*

Poiché clopidogrel è trasformato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività di questo enzima porti ad una riduzione dei livelli farmacologici del metabolita attivo di clopidogrel. La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione l'uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP2C19 deve essere scoraggiato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Medicinali che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxycarbazepina e cloramfenicolo.

#### *Inibitori della Pompa Protonica (IPP)*

La somministrazione di omeprazolo, alla dose singola di 80 mg/die, e di clopidogrel sia contemporanea che a distanza di 12 ore l'una dall'altro, ha diminuito l'esposizione al metabolita attivo del 45% (dose di carico) e del 40% (dose di mantenimento). La diminuzione era associata alla riduzione dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica del 39% (dose di carico) e del 21% (dose di mantenimento). Ci si attende che con clopidogrel l'esomeprazolo dia una simile interazione.

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi clinici che osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di omeprazolo e esomeprazolo deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Riduzioni meno marcate dell'esposizione al metabolita sono state osservate con pantoprazolo e lansoprazolo.

Le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo erano ridotte del 20% (dose di carico) e del 14% (dose di mantenimento) durante il trattamento contemporaneo con pantoprazolo 80 mg in mono somministrazione giornaliera. Ciò era associato ad una riduzione dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica del 15% e 11% rispettivamente. Questi risultati indicano che clopidogrel può essere somministrato con pantoprazolo.

Non c'è dimostrazione che altri medicinali che riducono l'acidità gastrica quali gli antiH2 (tranne la cimetidina che è un inibitore del CYP2C19) o gli antiacidi interferiscano con l'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

#### *Altri medicinali:*

Parecchi altri studi clinici sono stati condotti con clopidogrel ed altre terapie concomitanti per studiare potenziali interazioni di tipo farmacodinamico e farmacocinetico.

Non si sono osservate interazioni farmacodinamiche di rilievo quando clopidogrel veniva somministrato con atenololo o nifedipina da soli o in associazione. Inoltre, l'attività farmacodinamica di clopidogrel non era influenzata in modo significativo dalla somministrazione contemporanea di fenobarbital o estrogeni.

La farmacocinetica della digossina e della teofillina non era modificata dalla somministrazione contemporanea di clopidogrel. Gli antiacidi non alteravano l'assorbimento di clopidogrel.

I dati dello studio CAPRIE indicano che fenitoina e tolbutamide che sono metabolizzati dal CYP2C9 possono essere somministrati contemporaneamente a clopidogrel con sicurezza.

Oltre alle informazioni descritte sopra sulle specifiche interazioni con farmaci, non sono stati condotti studi di interazione con clopidogrel e alcuni farmaci comunemente somministrati ai pazienti affetti da patologia aterotrombotica. Tuttavia, i pazienti inclusi negli studi clinici con clopidogrel hanno ricevuto diverse terapie concomitanti inclusi diuretici, beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, ipocolesterolemizzanti, vasodilatatori coronarici, antidiabetici (inclusa insulina), farmaci antiepilettici e antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa senza evidenza di interazioni negative clinicamente significative.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Poiché non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione al clopidogrel in gravidanza, come misura precauzionale è preferibile non usare clopidogrel durante la gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

### *Allattamento*

Non è noto se clopidogrel sia escreto nel latte umano. Gli studi su animali hanno dimostrato che clopidogrel viene escreto nel latte. Come misura precauzionale, non si deve continuare l'allattamento durante il trattamento con clopidogrel.

### *Fertilità*

Negli studi su animali, clopidogrel non ha mostrato alterazioni della fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Clopidogrel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici, di cui oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono discusse di seguito. Nello studio CAPRIE clopidogrel, alla dose di 75 mg/die, è risultato, nel complesso, comparabile a ASA 325 mg/die indipendentemente dall'età, sesso e razza dei pazienti. In aggiunta all'esperienza degli studi clinici, sono state segnalate spontaneamente reazioni avverse.

Il sanguinamento è la reazione più comunemente segnalata sia negli studi clinici che nell'esperienza post-marketing, in cui è stato segnalato principalmente durante il primo mese di trattamento.

Nello studio CAPRIE tanto nei pazienti trattati con clopidogrel che in quelli trattati con ASA, l'incidenza complessiva di ogni tipo di sanguinamento è stata del 9,3%. L'incidenza dei casi gravi è stata simile per clopidogrel e per ASA.

Nello studio CURE, non si è verificato eccesso di sanguinamenti maggiori con clopidogrel più ASA nei 7 giorni successivi ad intervento di bypass coronarico nei pazienti che hanno interrotto la terapia per più di 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti invece che sono rimasti in terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento di bypass, l'incidenza è stata del 9,6% per clopidogrel più ASA e del 6,3% per placebo più ASA.

Nello studio CLARITY, si è verificato un aumento complessivo di sanguinamenti nel gruppo trattato con clopidogrel più ASA rispetto al gruppo placebo più ASA. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata simile nei gruppi. Questo risultato è stato coerente nei sottogruppi di pazienti definiti sulla base delle caratteristiche al basale e per tipo di terapia fibrinolitica o eparinica.

Nello studio COMMIT, il tasso complessivo di sanguinamenti maggiori non cerebrali o di sanguinamenti cerebrali è risultato basso e simile nei due gruppi.

Reazioni avverse osservate negli studi clinici o che sono state segnalate spontaneamente sono riportate nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per Sistemi e Organi   | Comune | Non comune                                                                                                   | Raro                                   | Molto raro                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico |        | Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia                                                                     | Neutropenia, inclusa neutropenia grave | Porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (vedere paragrafo 4.4), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia |
| Disturbi del sistema immunitario       |        |                                                                                                              |                                        | Malattia da siero, reazioni anafilattoidi                                                                                                                         |
| Disturbi psichiatrici                  |        |                                                                                                              |                                        | Allucinazioni, confusione                                                                                                                                         |
| Patologie del sistema nervoso          |        | Sanguinamento intracranico (sono stati segnalati alcuni casi ad esito fatale), cefalea, parestesia, capogiro |                                        | Alterazioni del gusto                                                                                                                                             |
| Patologie dell'occhio                  |        | Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico)                                                |                                        |                                                                                                                                                                   |

| Classificazione per Sistemi e Organi                                     | Comune                                                             | Non comune                                                                                  | Raro                       | Molto raro                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                  |                                                                    |                                                                                             | Vertigine                  |                                                                                                                                                                    |
| Patologie vascolari                                                      | Ematoma                                                            |                                                                                             |                            | Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione                                                                                            |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        | Epistassi                                                          |                                                                                             |                            | Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.                                                      |
| Patologie gastrointestinali                                              | Emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, dispepsia | Ulcera gastrica e ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza      | Emorragia retroperitoneale | Emorragia gastrointestinale e retroperitoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite                            |
| Patologie epatobiliari                                                   |                                                                    |                                                                                             |                            | Insufficienza epatica acuta, epatite, test di funzionalità epatica anormale                                                                                        |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Contusioni                                                         | Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora)                                              |                            | Dermatite bollosa (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus. |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        |                                                                    |                                                                                             |                            | Sanguinamento muscoloscheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia                                                                                            |
| Patologie renali e urinarie                                              |                                                                    | Ematuria                                                                                    |                            | Glomerulonefrite, aumento della creatininemia.                                                                                                                     |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Sanguinamento in sede di iniezione                                 |                                                                                             |                            | Febbre                                                                                                                                                             |
| Esami diagnostici                                                        |                                                                    | Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili, diminuzione delle piastrine |                            |                                                                                                                                                                    |



## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di clopidogrel può portare ad un prolungamento del tempo di sanguinamento e a conseguenti complicazioni emorragiche. Nel caso in cui si osservino dei sanguinamenti, si dovrà prendere in considerazione una appropriata terapia.

Non sono noti antidoti all'attività farmacologica di clopidogrel. Quando fosse richiesta una rapida correzione del prolungamento del tempo di sanguinamento, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti di clopidogrel.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina,  
Codice ATC: B01AC/04.

Clopidogrel è un profarmaco, uno dei suoi metaboliti è un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Clopidogrel deve essere metabolizzato dagli enzimi del CYP450 per produrre il metabolita attivo che inibisce l'aggregazione piastrinica.

Il metabolita attivo di clopidogrel inibisce selettivamente il legame dell'adenosina-difosfato (ADP) al suo recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, e di conseguenza inibisce l'attivazione del complesso glicoproteico GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, e pertanto l'aggregazione piastrinica risulta inibita.

A causa del legame irreversibile, le piastrine esposte a clopidogrel sono influenzate per il resto della loro vita (circa 7-10 giorni) ed il recupero della funzione piastrinica normale avviene con un andamento dipendente dal ricambio piastrinico. Anche l'aggregazione piastrinica indotta da agonisti diversi dall'ADP è inibita dal blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica dovuta all'ADP rilasciato.

Poiché il metabolita attivo è prodotto dall'attività degli enzimi del CYP450, alcuni dei quali sono polimorfi o soggetti a inibizione da altri medicinali, non tutti i pazienti avranno una inibizione piastrinica adeguata.

Dosi ripetute di 75 mg al giorno hanno prodotto una notevole inibizione dell'aggregazione piastrinica ADP-indotta già dal primo giorno; l'inibizione è aumentata progressivamente fino a stabilizzarsi tra il terzo ed il settimo giorno. In questa condizione di "steady-state" il livello medio di inibizione osservato con una dose di 75 mg al giorno era compreso tra 40 - 60%. L'aggregazione piastrinica ed il tempo di sanguinamento sono tornati gradualmente ai valori di base in genere entro 5 giorni dall'interruzione del trattamento.

La sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 4 studi in doppio cieco che hanno coinvolto più di 80.000 pazienti: lo studio CAPRIE, di confronto tra clopidogrel e ASA, e gli studi CURE, CLARITY e COMMIT di confronto tra clopidogrel e placebo, entrambi somministrati in associazione con ASA ed altre terapie standard.

*Infarto miocardico recente (IM), ictus recente o arteriopatia obliterante periferica documentata*

Lo studio CAPRIE è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), recente ictus ischemico (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia obliterante periferica comprovata (AOP). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel 75 mg/die oppure con ASA 325 mg/die, e osservati per un periodo da 1 a 3 anni. Nel sottogruppo con infarto miocardico la maggior parte dei pazienti è stata trattata con ASA per i primissimi giorni seguenti l'infarto miocardico acuto.

Clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici ("end point" combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto ad ASA. Nell'analisi "intention to treat", 939 eventi sono stati osservati nel gruppo clopidogrel e 1.020 eventi con ASA, (riduzione del rischio relativo (RRR) 8,7%, [IC 95%: da 0,2 a 16,4 ];  $p=0,045$ ), che corrisponde, per ogni 1.000 pazienti trattati per 2 anni, a 10 ulteriori pazienti [IC: da 0 a 20] ai quali sono stati evitati nuovi eventi ischemici. L'analisi della mortalità totale quale endpoint secondario non ha mostrato nessuna differenza significativa tra clopidogrel (5,8%) e ASA (6,0%).

Nell'analisi dei sottogruppi eseguita per patologia qualificante (infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia obliterante periferica) il beneficio è apparso essere più consistente (raggiungendo la significatività statistica a  $p=0,003$ ) nei pazienti arruolati per arteriopatia obliterante periferica (in special modo per quelli con precedenti di infarto miocardico) (RRR = 23,7%; IC: da 8,9 a 36,2) e meno consistente (non significativamente diverso da ASA) nei pazienti con ictus (RRR = 7,3%; IC: da -5,7 a 18,7 [ $p=0,258$ ]). Nei pazienti arruolati nello studio sulla sola base di un recente infarto miocardico, clopidogrel è stato numericamente inferiore, ma non statisticamente diverso da ASA (RRR = -4,0%; IC: da -22,5 a 11,7 [ $p=0,639$ ]). Inoltre una analisi dei sottogruppi per età ha indicato che il beneficio di clopidogrel nei pazienti oltre 75 anni è stato inferiore a quello osservato nei pazienti di età  $\leq 75$  anni.

Dato che lo studio CAPRIE non è stato dimensionato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi, non risulta chiaro se le differenze nella riduzione del rischio relativo per le varie patologie qualificanti siano reali oppure siano dovute al caso.

#### *Sindrome coronarica acuta*

Lo studio CURE è stato condotto su 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), che avevano presentato l'inizio del loro più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia nelle 24 ore precedenti. I pazienti dovevano presentare o modificazioni ECG compatibili con nuova ischemia o elevazione degli enzimi cardiaci o della troponina I o T almeno 2 volte il limite superiore della norma. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die,  $N=6.259$ ) o con placebo ( $N=6.303$ ), entrambi somministrati in associazione con ASA (75 - 325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno. Nello studio CURE, 823 pazienti (6,6%) hanno ricevuto una terapia concomitante di antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa. Eparina è stata somministrata in più del 90% dei pazienti e la relativa percentuale di sanguinamento tra clopidogrel e placebo non è stata significativamente influenzata dalla terapia concomitante con eparina.

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus) è stato di 582 (9,3%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 719 (11,4%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% (IC 95% da 10% a 28%;  $p=0,00009$ ) per il gruppo clopidogrel (17% di riduzione del rischio relativo quando i pazienti sono stati trattati in modo conservativo, 29% quando sono stati sottoposti a angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) con o senza stent e 10% quando sono stati sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG) Sono stati prevenuti nuovi eventi cardiovascolari (endpoint primario) con una riduzione del rischio relativo del 22% (IC: da 8,6 a 33,4), 32% (IC: da 12,8 a 46,4), 4% (IC: da -26,9 a 26,7), 6% (IC: da -33,5 a 34,3) e 14% (IC: da -31,6 a 44,2), durante gli intervalli dello studio 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 e 9 - 12 mesi, rispettivamente. Pertanto, oltre a 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato mentre il rischio di emorragia persisteva (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di clopidogrel nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%).

Il numero di pazienti che ha manifestato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1.035 (16,5%) nel gruppo trattato con clopidogrel e di 1.187 (18,8%) nel gruppo trattato con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% (IC 95% da 6% a 21%,  $p=0,0005$ ) per il gruppo trattato con clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico [287 (4,6%) nel gruppo trattato con clopidogrel e 363 (5,8%) nel gruppo trattato con placebo]. Non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2.172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE), i dati hanno mostrato una significativa RRR del 26,2% a favore di clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza di clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio. Il beneficio osservato con clopidogrel si è dimostrato indipendente dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine (come eparina/EBPM, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci ipolipemizzanti, beta bloccanti, e ACE inibitori). L'efficacia di clopidogrel è risultata indipendente dalla dose di ASA (75 - 325 mg una volta al giorno).

Nei pazienti con IM acuto con innalzamento del tratto ST, la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel sono state valutate in 2 studi, CLARITY e COMMIT, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Lo studio CLARITY ha arruolato 3.491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg/die,  $n=1.752$ ) oppure placebo ( $n=1.739$ ), entrambi in associazione con ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75 - 162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, laddove necessario, eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. La popolazione dei pazienti includeva il 19,7% di donne e il 29,2% di pazienti di età  $\geq 65$  anni. Globalmente il 99,7% dei pazienti hanno ricevuto fibrinolitici (fibrino specifici: 68,7%, non fibrino specifici: 31,1%), l'89,5% eparina, il 78,7% beta bloccanti, il 54,7% ACE inibitori e il 63% statine.

L'incidenza dell'endpoint primario è stata del quindici per cento (15,0%) nei pazienti del gruppo trattato con clopidogrel e del 21,7% nei pazienti del gruppo placebo, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36% a favore di clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p<0,001$ ), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto. Tale beneficio è stato coerente in tutti i sottogruppi prespecificati inclusi i sottogruppi per età e sesso, localizzazione dell'infarto e tipo di fibrinolitico o eparina utilizzati.

Lo studio COMMIT con disegno fattoriale 2x2 ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dall'inizio dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto clopidogrel (75 mg/die,  $n=22.961$ ) oppure placebo ( $n=22.891$ ), in associazione con ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. La popolazione ha incluso il 27,8% di donne, il 58,4% di pazienti di età  $\geq 60$  anni (26%  $\geq 70$  anni) e il 54,5% di pazienti ha ricevuto fibrinolitici.

Clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% ( $p=0,029$ ) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% ( $p=0,002$ ) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente. Tale beneficio è stato coerente per età, sesso e utilizzo o meno di fibrinolitici ed è stato osservato già nelle prime 24 ore.

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di dosaggi incrementali su 86 neonati o lattanti fino a 24 mesi di età a rischio di trombosi (PICOLO), il clopidogrel è stato valutato a dosi consecutive di 0,01, 0,1 e 0,2 mg / kg nei neonati e nei lattanti e di 0,15 mg / kg solo nei neonati. La dose di 0,2 mg / kg ha ottenuto l'inibizione percentuale media del 49,3% (aggregazione piastrinica indotta da 5 $\mu$ M di ADP), paragonabile a quella di adulti che avevano assunto Plavix 75 mg / die.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli (CLARINET), 906 pazienti in età pediatrica (neonati e lattanti), con cardiopatia congenita cianotica attenuata con uno shunt arterioso sistemico polmonare sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel 0,2 mg / kg ( $n = 467$ ) o placebo ( $n = 439$ ) con concomitante terapia di base fino al momento della seconda fase chirurgica. Il tempo medio tra l'impianto dello shunt palliativo e la prima somministrazione del medicinale in studio è stato di 20 giorni. Circa l'88% dei pazienti ha ricevuto contemporaneamente ASA (tra 1 e 23 mg / kg / die). Non c'è stata differenza significativa tra i gruppi per l'endpoint primario composito di morte, trombosi dello shunt o intervento cardiaco correlato prima di 120 giorni di età a seguito di un evento considerato di natura trombotica (89 [19,1%] per il gruppo clopidogrel e 90 [20,5%] per il gruppo placebo) (vedere paragrafo 4.2). Il sanguinamento è stata la reazione avversa più frequentemente riportata in entrambi i gruppi clopidogrel e placebo, tuttavia, non c'è stata alcuna differenza significativa nel tasso di sanguinamento tra i gruppi. Nel follow-up relativo alla sicurezza a lungo termine di questo studio, 26 pazienti con shunt ancora posizionato ad un anno di età hanno ricevuto clopidogrel fino a 18 mesi di età. Nessun problema di sicurezza è stato notato nel corso di questo lungo periodo di follow-up.

Gli studi CLARINET e PICOLO sono stati condotti usando una soluzione costituita di clopidogrel. In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la soluzione costituita di clopidogrel ha mostrato un grado di assorbimento paragonabile e una velocità di assorbimento del principale metabolita circolante (inattivo) leggermente più elevata rispetto alla compressa autorizzata.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, clopidogrel viene rapidamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici del farmaco come tale (circa 2,2-2,5 ng/ml dopo una singola dose orale di 75 mg) si verificano 45 minuti circa dopo la somministrazione. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti di clopidogrel.

### *Distribuzione*

*In vitro*, clopidogrel ed il suo principale metabolita (inattivo) si legano in modo reversibile alle proteine plasmatiche umane (98% e 94%, rispettivamente). Il legame non è saturabile *in vitro* entro un ampio intervallo di concentrazioni.

### *Metabolismo*

Clopidogrel è ampiamente metabolizzato dal fegato. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel è metabolizzato secondo due vie metaboliche principali: una mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido inattivo (85% dei metaboliti circolanti), e una mediata da molteplici citocromi P450. Clopidogrel è dapprima metabolizzato al metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La successiva trasformazione del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel porta alla formazione del metabolita attivo, un derivato tiolico del clopidogrel. *In vitro* questa via metabolica è mediata da CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6.. Il metabolita tiolico attivo che è stato isolato *in vitro*, si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Dopo somministrazione di una singola dose di carico da 300 mg di clopidogrel, la  $C_{max}$  del metabolita attivo è risultata due volte superiore a quella dopo somministrazione della dose di mantenimento di 75 mg per la durata di 4 giorni. La  $C_{max}$  si osserva approssimativamente tra 30 e 60 minuti dalla somministrazione.

#### *Eliminazione*

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con  $^{14}C$ , circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro 120 ore dalla somministrazione. Dopo una dose singola di 75 mg, clopidogrel ha una emivita di circa 6 ore. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta.

#### *Farmacogenetica*

Il CYP2C19 è coinvolto nella formazione sia del metabolita attivo che del metabolita intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel e gli effetti antiplastrinici, misurati con metodiche di aggregazione piastrinica *ex-vivo*, variano a seconda del genotipo del CYP2C19.

L'allele CYP2C19\*1 è responsabile di un metabolismo pienamente funzionante mentre gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 non sono funzionanti. Gli alleli CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 costituiscono la maggior parte degli alleli a ridotta funzionalità nei metabolizzatori lenti caucasici (85%) e negli asiatici (99%). Altri alleli associati ad un metabolismo assente o ridotto sono meno frequenti e includono CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 e \*8. Un soggetto metabolizzatore lento possiederà due alleli non funzionanti come riportato sopra. Le frequenze pubblicate per i genotipi del CYP2C19 appartenenti a metabolizzatori lenti sono approssimativamente del 2% per i caucasici, 4% per i neri e 14% per i cinesi. Sono disponibili dei test per identificare il genotipo CYP2C19 di un paziente.

Uno studio cross-over su 40 soggetti sani, 10 soggetti per ciascuno dei 4 gruppi metabolizzatori del CYP2C19 (ultrarapido, estensivo, intermedio e lento), ha valutato la risposta farmacocinetica e antiplastrinica utilizzando clopidogrel 300 mg seguito da 75 mg/die e 600 mg seguito da 150mg/die per una durata di 5 giorni (stato stazionario) per ciascun gruppo. Non sono state rilevate differenze sostanziali nell'esposizione al metabolita attivo e nell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) tra i soggetti metabolizzatori ultrarapidi, estensivi ed intermedi. Nei soggetti metabolizzatori lenti, l'esposizione al metabolita attivo è diminuita del 63-71% rispetto ai metabolizzatori estensivi. La risposta antiplastrinica in seguito a un regime posologico di 300 mg/75 mg di clopidogrel, era diminuita nei soggetti metabolizzatori lenti con IPA media (5  $\mu M$  ADP) del 24% (24 ore) e del 37% (giorno 5) rispetto all'IPA riscontrata nei metabolizzatori estensivi del 39% (24 ore) e del 58% (giorno 5) e a quella osservata nei metabolizzatori intermedi del 37% (24 ore) e del 60% (giorno 5). Quando i metabolizzatori lenti hanno ricevuto un regime posologico di 600 mg/150mg, l'esposizione al metabolita attivo è stata superiore rispetto all'esposizione riscontrata nel gruppo trattato con clopidogrel 300 mg/75mg. Inoltre, l'IPA è stata del 32% (24 ore) e del 61% (giorno 5), un valore superiore a quello osservato nel gruppo di metabolizzatori lenti trattati con un regime posologico di 300mg/75 mg ed è stata simile a quella degli altri gruppi di metabolizzatori del CYP2C19 trattati con un regime posologico di 300mg/75mg. I risultati provenienti dagli studi clinici non hanno stabilito un dosaggio appropriato per questa popolazione di pazienti.

In accordo ai risultati sopra riportati, una meta-analisi che comprendeva 6 studi per un totale di 335 soggetti trattati con clopidogrel allo stato stazionario, ha mostrato una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del 28% per i metabolizzatori intermedi e del 72% per i metabolizzatori lenti mentre l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (5  $\mu M$  ADP) era diminuita con differenze nell'IPA del 5,9% e del 21,4% rispettivamente in confronto ai metabolizzatori estensivi.

L'influenza del genotipo CYP2C19 sui risultati clinici nei pazienti trattati con clopidogrel non è stata valutata in studi clinici prospettici, randomizzati e controllati. Tuttavia, esistono un certo numero di analisi retrospettive al fine di valutare questo effetto nei pazienti trattati con clopidogrel per i quali esistono risultati sul genotipo: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28

(N=227), TRITON-TIMI 38 (N=1477) e ACTIVE-A (n=601), ed un certo numero di studi di coorte pubblicati.

Nello studio TRITON-TIMI 38 ed in 3 studi di coorte (Collet, Sibbing, Giusti) il gruppo combinato di pazienti metabolizzatori sia intermedi che lenti ha riportato una incidenza maggiore di eventi cardiovascolari (morte, infarto del miocardio e ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi.

Nello studio CHARISMA e in uno studio di coorte (Simon) si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi solo nei soggetti metabolizzatori lenti rispetto ai metabolizzatori estensivi.

Negli studi CURE, CLARITY, ACTIVE-A e in uno degli studi di coorte (Trenk) non si è osservato nessun aumento dell'incidenza di eventi sulla base dello stato dei metabolizzatori.

Nessuna di queste analisi era adeguatamente dimensionata per rilevare differenze di risultati nei metabolizzatori lenti.

#### Popolazioni speciali

La farmacocinetica del metabolita attivo di clopidogrel non è nota in queste popolazioni speciali.

#### *Insufficienza renale*

Dopo dosi giornaliere ripetute di 75 mg/die di clopidogrel in soggetti con grave disfunzione renale (clearance della creatinina da 5 a 15 ml/min) l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era più bassa (25%) di quella osservata in soggetti sani, tuttavia il prolungamento del tempo di sanguinamento era simile a quello osservato in soggetti sani che avevano ricevuto 75 mg/die di clopidogrel. In aggiunta la tollerabilità clinica è stata buona in tutti i pazienti.

#### *Insufficienza epatica*

Dopo dosi ripetute di clopidogrel 75 mg/die per 10 giorni in pazienti con grave insufficienza epatica, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP era simile a quella osservata in soggetti sani. Anche il prolungamento medio del tempo di sanguinamento era simile fra i due gruppi.

#### *Razza*

La prevalenza degli alleli del CYP2C19 che portano ad una attività metabolica ridotta e intermedia del CYP2C19 varia secondo la razza/etnia (vedere farmacogenetica). Dalla letteratura, sono disponibili dati limitati nelle popolazioni asiatiche per valutare l'implicazione clinica della genotipizzazione di questo CYP sugli eventi clinici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel corso di studi non-clinici condotti nel ratto e nel babbuino, la modificazione dei parametri epatici è stato l'effetto più frequentemente osservato. Ciò si è verificato per dosi superiori di almeno 25 volte alla dose clinica corrispondente, di 75 mg/die, somministrata nell'uomo, ed era conseguenza di un effetto sugli enzimi metabolici epatici. Nessun effetto di clopidogrel sugli enzimi metabolici epatici è stato osservato nell'uomo alle dosi terapeutiche.

A dosi molto elevate, è stata riportata nel ratto e nel babbuino una scarsa tollerabilità gastrica (gastriti, erosioni gastriche e/o vomito).

Non è stato osservato alcun effetto carcinogenico in seguito a somministrazione di clopidogrel nel topo per 78 settimane e nel ratto per 104 settimane fino alla dose di 77 mg/kg/die (il che rappresenta almeno 25 volte l'esposizione che si verifica alla dose clinica di 75 mg/die nell'uomo).

Clopidogrel valutato in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo*, non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Clopidogrel non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità in ratti maschi e femmine e non ha mostrato alcun effetto teratogeno né nel ratto né nel coniglio. Quando somministrato in ratti che allattavano clopidogrel ha causato un leggero ritardo nello sviluppo della prole. Studi farmacocinetici specifici condotti con clopidogrel marcato hanno permesso di osservare che il composto principale e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Conseguentemente non può essere escluso un effetto diretto (lieve tossicità) o indiretto (scarsa palatabilità).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

macrogol 6000  
cellulosa, microcristallina (E460)  
crospovidone tipo A  
olio di ricino, idrogenato

*Pellicola di rivestimento:*

macrogol 6000  
etilcellulosa (E462)  
titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio/alluminio contenenti 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse rivestite con film, confezionati in astucci di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/534/001 – 007

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

28.07.2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato



## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttori responsabili del rilascio dei lotti

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 dell' Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

*Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)*

Non pertinente.

La domanda si basa su di un medicinale di riferimento per il quale non sono stati identificati problemi relativi alla sicurezza che necessitino di ulteriori misure di minimizzazione del rischio.

*Rapporti periodici di sicurezza (PSUR)*

I tempi di presentazione dei PSUR seguano i tempi di presentazione dei PSUR del medicinale di riferimento.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

#### **A. ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel HEXAL 75 mg compresse rivestite con film  
Clopidogrel

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di clopidogrel (come besilato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche olio di ricino idrogenato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
50 compresse rivestite con film  
84 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Clopidogrel HEXAL 75 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Clopidogrel HEXAL 75 mg compresse rivestite con film  
Clopidogrel

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Acino Pharma GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato



## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Clopidogrel HEXAL 75 mg compresse rivestite con film** Clopidogrel

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Clopidogrel HEXAL e a che cosa serve
2. Prima di prendere Clopidogrel HEXAL
3. Come prendere Clopidogrel HEXAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Clopidogrel HEXAL
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È CLOPIDOGREL HEXAL E A CHE COSA SERVE**

Clopidogrel HEXAL contiene il principio attivo clopidogrel, che appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antiaggreganti piastrinici. Le piastrine (i cosiddetti trombociti) sono elementi di dimensioni microscopiche, che si aggregano assieme durante la coagulazione del sangue. Impedendo tale aggregazione, i medicinali antiaggreganti piastrinici diminuiscono la possibilità di formazione di coaguli sanguigni (un fenomeno chiamato trombosi).

Clopidogrel HEXAL viene assunto per prevenire la formazione di coaguli sanguigni (trombi) nei vasi sanguigni (arterie) induriti, processo conosciuto come aterotrombosi, che può causare eventi di origine aterotrombotica (come ictus, attacco cardiaco, o morte).

Clopidogrel HEXAL le è stato prescritto come aiuto nel prevenire la formazione di coaguli sanguigni e per ridurre il rischio di questi gravi eventi perché:

- lei presenta una condizione nota come indurimento delle arterie (anche detta aterosclerosi), e
- lei ha avuto in precedenza un attacco cardiaco, un ictus o una condizione nota come arteriopatia obliterante periferica (disturbo del flusso del sangue nelle braccia o nelle gambe, causato da occlusione vascolare) oppure
- lei ha sofferto in precedenza di un grave tipo di dolore al petto noto come "angina instabile" o "infarto miocardico" (attacco cardiaco). Per curare questa condizione il medico può averle posizionato uno stent nell'arteria ostruita o ristretta per ristabilire il flusso del sangue. Il medico potrebbe averle prescritto anche acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali usati per alleviare il dolore e ridurre la febbre, come anche per prevenire la coagulazione del sangue).

## **2. PRIMA DI PRENDERE CLOPIDOGREL HEXAL**

### **Non prenda Clopidogrel HEXAL:**

- se è allergico (ipersensibile) a clopidogrel o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Clopidogrel HEXAL;
- se ha un sanguinamento in atto, come ad esempio un'ulcera gastrica o una emorragia in una zona del cervello;
- se soffre di una grave malattia del fegato.

Se ritiene che uno di questi casi la riguardi, o se ci fossero dubbi in proposito, consulti il medico prima di usare Clopidogrel HEXAL.

### **Faccia particolare attenzione con Clopidogrel HEXAL:**

In presenza di una delle situazioni menzionate qui sotto, informi il medico prima di prendere Clopidogrel HEXAL:

- se ha un rischio di emorragia come:
  - una condizione medica che la pone a rischio di sanguinamento interno (come un'ulcera gastrica)
  - un disturbo del sangue che la rende soggetto a sanguinamento interno (sanguinamento all'interno di qualunque tessuto, organo o articolazione del corpo)
  - una ferita recente grave
  - un intervento chirurgico recente (compreso un intervento ai denti)
  - un intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti) in programma nei successivi 7 giorni
- se ha avuto un coagulo in un'arteria del cervello (ictus ischemico) che si è verificato negli ultimi 7 giorni
- se ha malattie del rene o del fegato

Mentre sta prendendo Clopidogrel HEXAL:

- Deve informare il medico nel caso in cui lei debba essere sottoposto ad intervento chirurgico (compreso un intervento ai denti)
- Deve informare immediatamente il medico se sviluppa una condizione medica (anche nota come Porpora Trombotica Trombocitopenica o PTT) che include febbre e contusioni sotto la pelle che appaiono come puntini rossi, con o senza affaticamento estremo inspiegabile, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) (vedere paragrafo 4 "POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI")
- Se si taglia o si ferisce, potrebbe essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia, se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 4 "POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI")
- Il medico potrebbe prescrivere le analisi del sangue

### **Bambini e adolescenti**

Clopidogrel HEXAL non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

### **Assunzione di Clopidogrel HEXAL con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Alcuni medicinali possono influenzare l'uso di Clopidogrel HEXAL o viceversa.

Deve informare in modo preciso il medico se sta prendendo:

- anticoagulanti orali, medicinali usati per ridurre la coagulazione del sangue,
- un medicinale antinfiammatorio non steroideo, generalmente usato per trattare gli stati dolorosi e/o infiammatori di muscoli o articolazioni,
- eparina o qualsiasi altro farmaco iniettabile usato per ridurre la coagulazione sanguigna,
- omeprazolo, esomeprazolo o cimetidina, medicinali usati per trattare problemi di stomaco,
- fluconazolo, voriconazolo, ciprofloxacina, o cloramfenicolo, medicinali usati per trattare le infezioni batteriche o fungine,
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemide, medicinali usati per trattare la depressione,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicinali usati per trattare alcune forme di epilessia,
- ticlopidina, altri agenti antiplastrinici.

Se ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), è possibile che le sia stato prescritto Clopidogrel HEXAL in associazione ad acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti farmaci usati per alleviare il dolore e per ridurre la febbre. Un uso occasionale di acido acetilsalicilico (non più di 1.000 mg nelle 24 ore) non dovrebbe in generale causare problemi, ma un uso prolungato in altre circostanze deve essere discusso con il medico.

#### **Assunzione di Clopidogrel HEXAL con cibi e bevande**

Clopidogrel HEXAL può essere preso con o senza cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

È preferibile non assumere questo medicinale durante la gravidanza.

Se è incinta o crede di esserlo, prima di prendere Clopidogrel HEXAL informi il medico o il farmacista. Nel caso si verifichi una gravidanza mentre assume Clopidogrel HEXAL, consulti immediatamente il medico, poiché si raccomanda di non prendere clopidogrel durante la gravidanza.

Non deve allattare mentre assume questo medicinale.

Se sta allattando o intende allattare, consulti il medico prima di assumere questo medicinale.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E' improbabile che Clopidogrel HEXAL influenzi la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Clopidogrel HEXAL:**

Clopidogrel HEXAL contiene olio di ricino idrogenato che può causare disturbi di stomaco o diarrea.

### **3. COME PRENDERE CLOPIDOGREL HEXAL**

Prenda sempre Clopidogrel HEXAL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se lei ha avuto un grave dolore al petto (angina instabile o attacco cardiaco), il medico può darle 300 mg di Clopidogrel HEXAL (4 compresse da 75 mg) una volta all'inizio del trattamento. Successivamente, la dose abituale è una compressa di 75 mg di Clopidogrel HEXAL al giorno, da prendere per via orale durante o lontano dai pasti, e alla stessa ora ogni giorno.

Clopidogrel HEXAL deve essere preso per tutto il tempo che il medico lo ritiene necessario.

#### **Se prende più Clopidogrel HEXAL di quanto deve**

Contatti il medico o il Pronto soccorso del più vicino ospedale per il rischio di un aumento del sanguinamento.

### **Se dimentica di prendere Clopidogrel HEXAL**

Se dimentica di prendere una dose, ma si ricorda entro le 12 ore dall'orario usuale, assuma una compressa subito e quindi prenda la successiva all'orario usuale.

Se invece sono trascorse più di 12 ore, prenda semplicemente la normale dose all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle dosi singole.

### **Se interrompe il trattamento con Clopidogrel HEXAL**

**Non interrompa il trattamento a meno che non glielo abbia detto il medico.** Prima di interromperlo contatti il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali Clopidogrel HEXAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita usando la seguente convenzione:

- molto comune (che compare in più di 1 paziente su 10)
- comune (che compare in 1-10 pazienti su 100)
- non comune (che compare in 1-10 pazienti su 1.000)
- raro (che compare in 1-10 pazienti su 10.000)
- molto raro (che compare in meno di 1 paziente su 10.000)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

### **Contatti il medico immediatamente se si presentano:**

- febbre, segni di infezione o grave senso di debolezza. Questi effetti possono essere dovuti a una rara diminuzione di alcune cellule del sangue
- segni di disturbi al fegato come ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero), con o senza sanguinamento che appare sotto la pelle come puntini rossi, e/o confusione (vedere paragrafo 2 "Faccia particolare attenzione con Clopidogrel HEXAL")
- gonfiore nella bocca o disturbi della pelle quali rash, prurito, bolle della pelle. Questi possono essere segni di una reazione allergica.

**Il più comune effetto indesiderato** segnalato con il clopidogrel è il sanguinamento. Il sanguinamento può manifestarsi con sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, il formarsi di lividi, ematomi (sanguinamento insolito o ecchimosi sottopelle), sangue dal naso, sangue nelle urine. In pochi casi sono stati anche segnalati sanguinamento nell'occhio, intracranico, nei polmoni e nelle articolazioni.

### **Se si presenta un sanguinamento prolungato mentre prende Clopidogrel HEXAL.**

Nel caso in cui si tagliasse o si facesse male può essere necessario un tempo più lungo del solito perché il sanguinamento si fermi. Questo è dovuto al modo in cui agisce il medicinale poiché impedisce la formazione di coaguli sanguigni. Per tagli e ferite minori, come tagliarsi da soli o farsi la barba, questo solitamente non crea problemi. Tuttavia se è preoccupato per il sanguinamento, contatti subito il medico (vedere paragrafo 2 "Faccia particolare attenzione con Clopidogrel HEXAL").

### **Altri effetti indesiderati segnalati con Clopidogrel HEXAL sono:**

Effetti indesiderati comuni:

Diarrea, dolore addominale indigestione o bruciori allo stomaco.

Effetti indesiderati non comuni:

Mal di testa, ulcera gastrica, vomito, nausea, costipazione, gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, rash, prurito, capogiro, sensazioni di formicolio e intorpidimento.

Effetti indesiderati rari:  
Vertigine.

Effetti indesiderati molto rari:

Ittero; dolore addominale grave con o senza dolore alla schiena; febbre, difficoltà di respiro a volte associata a tosse; reazioni allergiche generalizzate; gonfiore nella bocca; bolle della pelle; allergia della pelle; infiammazione della parte interna della bocca (stomatite); diminuzione della pressione sanguigna; confusione; allucinazioni; dolore alle articolazioni; dolore muscolare; alterazioni del gusto.

Inoltre, il medico può aver identificato alterazioni degli esami del sangue e delle urine.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE CLOPIDOGREL HEXAL**

Conservare nel blister originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Clopidogrel HEXAL dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento esterno e sul blister, dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Clopidogrel HEXAL se nota qualsiasi segno visibile di danno del blister o delle compresse rivestite con film.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Clopidogrel HEXAL**

Il principio attivo è clopidogrel. Ogni compressa contiene 75 mg di clopidogrel (come besilato).

Gli eccipienti sono:

#### *Nucleo della compressa:*

macrogol 6000  
cellulosa, microcristallina (E460)  
crospovidone tipo A  
olio di ricino, idrogenato

#### *Pellicola di rivestimento:*

macrogol 6000  
etilcellulosa (E462)  
titanio diossido (E171)

### **Descrizione dell'aspetto di Clopidogrel HEXAL e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film Clopidogrel HEXAL 75 mg sono bianche o bianco-grigie, mazzette, rotonde e biconvesse. Vengono fornite in scatole di cartone contenenti 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse in blister in alluminio. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

**Produttori**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**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)

**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)

**Malta**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**France**

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

**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

**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

**România**

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

**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)

**Κύπρος**

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

**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)

**Questo foglietto illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>