

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala besilate).

Sustanzi mhux attivi: kull pillola miksija b'rita fiha 3.80 mg ta' castor oil idroġenat.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, bojod sa bojod jagħtu fil-griz, qishom irħam, tondi u bikonvessi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel huwa indikat fl-adulti għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f':

- Pazjenti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani
Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg.

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doża doppja.

- Popolazzjoni pedjatrika
Clopidogrel m'għandux jintuza fit-tfal minħabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
- Indeboliment renali
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif ghandu jinghata
Għall-użu orali
Jista' jinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Indeboliment epatiku sever.
- Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġija fil-kranju.

4.4 Avvizi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demm u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trauma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħzel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel m'għandux jibqa' jinghata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tiġi pjanata xi operazzjoni u qabel ma jittieħed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel itawwal iż-żmien tad-dmija u għand jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demm (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidogrel id-dmija tista' ddum iktar mis-soltu biex tiegħ, u li għandhom jirrapurataw dmija li mhix normali (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet irrapurata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari hafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jahdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plazmaferesi.

Puplesija iskemika reċenti

Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, clopidogrel ma jistgħax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem wara puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-dożi rakkomandati, jifforma inqas mill-metabolit attiv ta' clopidogrel u għandu effett iżgħar fuq il-funzjoni tal-plejtlits. Jeżistu testijiet li jidentifikaw il-ġenotip CYP2C19 ta' pazjent.

Peress li parti mill-metabolizmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu tal-prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala

prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwijin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġu skoraġġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliwi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

L-esperjenza f'pazjenti b'mard moderat fil-fwied li jista' jkollhom dijatesi qed inixxu d-demm hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi mhux attivi

Clopidogrel Acino Pharma GmbH fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku u dijarrea.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ġhoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċewew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ġhoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa flimkien mal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel ta' l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta mil-collagen. Madankollu, it-teħid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b' mod sinifikanti t-titwil tal-ħin tad-dmija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Heparin: fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minhabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humix u heparins ġiet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-ġhoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet id-dmija mohbija gastro-intestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fid-dmija gastro-intestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Terapija oħra meħuda fl-istess ħin:

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala

prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraggut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine u chloramphenicol.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

Omeprazole (80 mg) mogħti darba kuljum jew fl-istess hin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-teħid taż-żewġ mediċini naqqas l-espożizzjoni tal-metabolit attiv b'45 % (id-doża ta' kkargar) u b'40 % (id-doża ta' manteniment). It-tnaqqis kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 39 % (id-doża ta' kkargar) u ta' 21 % (id-doża ta' manteniment) fl-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

Informazzjoni nkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skoraggut (ara sezzjoni 4.4).

Ġie osservat li b' pantoprazole jew lansoprazole t-tnaqqis fl-espożizzjoni tal-metabolit mhuwiex daqshekk spikkat.

Waqt kura fl-istess hin b' pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b' tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits b'15 % u b'11 % rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H₂ (ħlief cimetidine li huwa inibitur ta' CYP2C19) jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma gietx influwenzata b' mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital, jew oestrogen.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin jew theophylline ma ġewx modifikati bl-amministrazzjoni flimkien ma' clopidogrel. Antaċidi ma mmodifikawx kemm gie assorbit clopidogrel.

Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C9 jistgħu jiġu amministrati b'sigurtà flimkien ma' clopidogrel.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard tat-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bħala prekawzjoni ma jsirx użu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' lembriju/fetu, hłas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux maghruf jekk clopidogrel johroġx fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jtkompla waqt il-kura b'clopidogrel.

Fertilità

Studji fl-animali ma wrewx li clopidogrel għandu xi effett fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Esperjenza minn studji kliniċi:

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà għal sena jew iktar. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudju CAPRIE huma diskussi hawn taht. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li lprodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet irrapportata kienet fl-ewwel xahar tal-kura.

F'CAPRIE, f'pazjenti li nġhataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' kazi severi kienet simili għal clopidogrel u simili għal ASA.

Reazzjonijiet avversi oħra li sehew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn ilkonvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull sistema tal-klassifika ta' l-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jtniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluzja newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdiliet fit-togħma
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas flistonku	Emorraġija tar-retroperitonew	Emorraġija gastrointestinali u tarretroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test talfunzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbenġi	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), anġjoedima, raxx eritematika, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-ġhadam				Fsada muskolu-skeltrali (emartroži), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demmm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tannewtrofili jonqos, l-ghadd talplejtlits jonqos		

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għall żieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attivita` farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfuzjoni tal-plejtlits jista' jaqleb leffetti ta' clopidogrel.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits eskl. heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Clopidogrel huwa pro-medicina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jipproduci l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlits P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits iseħh b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimolata minn agonisti oħra barra ADP tiġi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlits minn ADP mehlu.

Billi l-metabolit attiv jiġi fformat minn enzimi CYP450, li whud minnhom huma polimorfici jew sugġetti għall-inibizzjoni minn prodotti medicinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan zied progressivament u lahaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b' doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40 % u 60 %. L-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin tad-dmija reġġu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, ġeneralment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Infart mijokardijaku reċenti (MI), puplesija reċenti jew mard periferali stabbilit ta' l-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent bi trombozi fil-vini li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali (PAD). Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp ta' l-infart mijokardijaku, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b' mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemici godda (infart mijokardijaku ta' l-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi ta' l-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fil-grupp ta' clopidogrel u 1,020 avveniment b' ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv (RRR) ta' 8.7 %, [95 % CI: minn 0.2 għal 16.4]; p=0.045), li jikkorrispondu, għal kull 1,000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F' analiżi tas-sottogrupp permezz ta' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b' relevanza statistika ta' p=0.003) f' pazjenti li ddaħhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7 %; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b' mod sinifikanti minn ASA) f' pazjenti b' puplesija (RRR = 7.3 %; CI: minn -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F' pazjenti li ddaħhlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0 %; CI: minn -22.5 sa 11.7 [p=0.639]). Barra minn hekk, l-analiżi tassottogrupp skond l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f' pazjenti ≤75 sena.

Billi l-prova CAPRIE ma kellhiex is-saħħa li tevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fit-tnaqqis relattiv fir-riskju bejn kondizzjonjiet kwalifikanti differenti humiex vera jew kumbinazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

F' studju b' dozi li jibqgħu joghlew u li sar f' 86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f' riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f' dozi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B' doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 µM ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehdu 75 mg/gurnata ta' Plavix.

F' studju magħmul b' mod arbitrarju, b' grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-twelid u tfal ċkejknin) b' mard tal-qalb konġenitali ċjanotiku u megħjuna b' devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b' mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) jew placebo (n=439) flimkien ma' terapija konkomitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurġija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajjnuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taħt studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b' varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 gurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b' mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompliġja tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f' postha, irċevew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f' dan l-istudju ta' tkompliġja fit-tul.

L-istudji CLARINET u PICOLO saru bl-użu ta' soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel. F' studju ta' bijodisponibbiltà relattiva fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit prinċipali ta' ċirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment ftit aktar għolja meta mqabbel mal-pillola awtorizzata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b' rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wiehed u iehor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali

wahda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u iehor 45 minuta wara d-dożagġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skond l-eskrezzjoni fl-urina ta' metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti jintrabtu b' mod reversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* f' medda wiesgħa ta' konċentrazzjoni.

Metabolizmu

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b' mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: wahda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkulazzjoni), u wahda bl-intervent ta' ċitokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f' metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. *In vitro*, din is-sensjela ta' reazzjonijiet metabolici ssehh bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b' rata mgħagħla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b' hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

C_{max} tal-metabolit attiv huwa d-doppju wara doża qawwija inizzjali wahda ta' 300 mg clopidogrel kif ukoll wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} isehh madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkertat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mnehhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożagġ. Wara doża orali wahda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tnehhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni wahda u ripetuta.

Farmakoġenetika

CYP2C19 huwa involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv kif ukoll tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. L-effetti kemm farmakokinetici kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b' analiżi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allele CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jghoddu għall-maġġoranza tal-alleli b' funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f' metabolizzaturi dgħajfa Asjatici. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Persuna li hija metabolizzatur dgħajef ikollha żewġ alleli b' telf tal-funzjoni kif definit hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċinzi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f' pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f' 40 sugġett f' saħħtu, 10 f' kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħagħgel, estensiv, intermedju u dgħajfef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b' 300 mg segwita b' 75 mg/jum u 600 mg segwita b' 150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħagħla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b' 63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożagġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b' IPA medja (5 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dgħajfa rċewew is-sistema ta' dożagġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożagġ ta'

300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma gietx stabbilita fi provi kliniċi.

Konsistenti ma' dawn ir-riżultati, f' meta-analiżi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b' clopidogrel f' livell fiss, gie muri li l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqas b' 28% għall-metabolizzaturi intermedji, u 72% għall-metabolizzaturi dgħajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 µM ADP) tnaqqset b' differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f' pazjenti kkurati bi clopidogrel ma gietx evalwata f' provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analiżijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f' pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imhallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa kellhom rata oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjaku u puplesija) jew trombozi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

F' CHARISMA u studju ko-ort wiehed (Simon), rata oghla ta' avvenimenti giet osservata biss fil-metabolizzaturi dgħajfa meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wiehed mill-istudji ko-orti (Trenk), ma giet osservata l-ebda zieda fir-rata ta' avvenimenti bbażata fuq l-istatus tal-metabolizzatur.

L-ebda minn dawn l-analiżijiet ma kellhom daqs adattat biex jiġu nnutati differenzi fl-effett f' metabolizzaturi dgħajfa.

Popolazzjonijiet speċjali

F' dawn il-popolazzjonijiet speċjali, il-farmakokinetika tal-metabolit attiv ta' clopidogrel mhijiex maghrufa.

Indeboliment renali

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f' persuni b' mard sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f' persuni f' saħħithom, madankollu it-titwil fil-ħin tad-dmija kien simili għal dak osservat f' persuni f' saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f' pazjenti b' indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f' suġġetti b' saħħithom. Il-medja taż-zieda fil-ħin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

L-incidENZA tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f' metabolizmu intermedju u dgħajfef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etniċità (ara l-Farmakoġenetika). Mil-letteratura, id-dejta f' popolazzjonijiet Asjatiċi hija limitata biex tiġi evalwata l-implikazzjoni klinika tal-identifikazzjoni tal-ġeni ta' dan is-CYP fuq kif jirriżultaw l-avvenimenti kliniċi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Waqt studji mhux klinici fil-firien u l-babwini, l-iktar effetti li kienu osservati b' mod frekwenti kienu bidliet fil-fwied. Dawn sehhew f' dozi li jirraprezentaw mill-inqas 25 darba l-espozizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bhala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma g' iex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b' doża terapewtika.

F' dozi għolja hafna, g' iet irrapurtata tollerabilita` baxxa fiz-zaqq (gastrite, erozjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 ġimgha lill-ġrieden u 104 ġimgha lill-firien meta dawn ingħataw dozi sa 77 mg/kg kuljum (li jirraprezenta espożizzjoni mill-inqas 25 darba dik osservata fil-bnedmin li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/jum).

Clopidogrel g' iet ttestajt f' medda ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma tax indikazzjoni ta' attivita` tossika fuq il-ġeni.

Clopidogrel ma ntweraw li kellu l-ebda effett fuq il-fertilita` tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien zghir fl-izvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetici speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha johorġu fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effett dirett (ftit tossicita`), jew effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Macrogol 6000
Cellulose, microcrystalline (E460)
Crospovidone type A
Castor oil, hydrogenated

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu/Alu li fihom 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita, ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema <u għal immaniġġar ieħor>

L-ebda htigijiet speċjali

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/548/001 – 007

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

21.09.2009

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinstab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropea dwar il-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' farmakoviġilanza

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza, ippreżentata f' Modulu 1.8.1. t'al -Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun implimentata u taħdem qabel u waqt li l-prodott jibda jinbiegħ.

Pjan dwar l-Immaniġġjar tar-Riskju

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

L-applikazzjoni hi bbażata fuq prodott mediċinali ta' referenza li għalih ma kienu identifikati l-ebda problemi tas-sigurtà li jehtiegu attivitajiet addizzjonali li jimminimizzaw ir-riskju.

Rapporti Perjodiċi dwar l-Aġġornament tas-Sigurtà (PSURs):

L-iskeda tas-sottomissjoni tal-PSUR għandha ssegwi l-iskeda tas-sottomissjoni għall-prodott mediċinali ta' referenza.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTA

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg pillola miksija b'rita
Clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala besilate).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll castor oil idrogenat. Ara l-fuljett fil-pakkett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pilloli miksijin b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja original sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Germanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERC

EU/1/09/548/001
EU/1/09/548/002
EU/1/09/548/003
EU/1/09/548/004
EU/1/09/548/005
EU/1/09/548/006
EU/1/09/548/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita
Clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Acino Pharma GmbH

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Clopidogrel Acino Pharma GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita Clopidogrel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek M'ghandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Clopidogrel Acino Pharma GmbH u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH
4. Effetti sekondarju li jista jkollu
5. Kif taħžen Clopidogrel Acino Pharma GmbH
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH U GHALXIEX JINTUŻA

Clopidogrel Acino Pharma GmbH fih is-sustanza attiva Clopidogrel li tiffirma parti minn grupp ta' mediċini msejha prodotti mediċinali ta' antiplejtlets. Plejtlets (hekk imsejha tromboċiti) huma partijiet żgħar hafna, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-dem. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw emboli tad-dem (proċess imsejjah trombozi).

Clopidogrel Acino Pharma GmbH jittiehed biex inaqqas ir-riskju li emboli tad-dem (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Clopidogrel Acino Pharma GmbH biex inaqqas ir-riskju ta' emboli tad-dem u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali (disturb fil-fluss tad-dem fid-dirghajn jew riglejn ikkawżat minn okkluzjonijiet vaskulari)

2. QABEL MA TIEHU CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

Tiħux Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għall-clopidogrel jew sustanzi oħra ta' Clopidogrel Acino Pharma GmbH;
- Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-mohħ;
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk tahseb li xi wahda minn dawn tghodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH.

Oqghod attent hafna b' Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bhal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulċera fl-istonku)
 - mard fid-demmm li jwassal ghal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - ferita serja riċenti;
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien);
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'mohħok (puplesija iskemika)
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

- Għandek tghid lit-tabib tieghek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Għandek ukoll tghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (maghrufa wkoll bhala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jidher bhal tikek ħomor irraq, flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demmm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- It-tabib tieghek jista' jordnalek testijiet tad-demmm.

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel Acino Pharma GmbH m'għandux jingħata lit-tfal jew lill-adolexxenti.

Meta tiehu medicini ohra

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Xi medicini ohra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel Acino Pharma GmbH u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu

- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm li jittieħdu mill-ħalq, medicini li jraqu d-demmm,
- medicina li hija anti-infjammatorju li mhux steroidi, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi medicina ohra li tinjettawzata biex traqqaq id-demmm,
- omeprazole,esomeprazole jew cimetidine, medicini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-batterja u tal-fungu,
- fluoxetine, fluvoxamine, jew moclobemide, medicini li jittrattaw d-dipressjoni,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, medicini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanzi ohra kontra l-plejtlets.

Acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna medicini użati biex itaffu l-uġiġħ u jnaqqsu d-deni: L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi ohrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tieghek.

Meta tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH ma' l-ikel jew ix-xorb

Clopidogrel Acino Pharma GmbH jista' jittieħed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tihux dan il-prodott waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH, ghandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tieghek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk tohrog tqila waqt li qieghda tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH, gharraf minnufih lit-tabib tieghek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

M'ghandekx tredda' waqt li qieghda tuza din il-medicina.

Jekk qieghda tredda' jew qieghda tahseb biex tredda', tkellem mat-tabib tieghek qabel ma tiehu din il-medicina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel Acino Pharma GmbH m'ghandux jaffettwa is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Clopidogrel Acino Pharma GmbH:

Clopidogrel Acino Pharma GmbH fih ukoll il-castor oil idrogenat li jista' jikkawza taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

3. KIF GHANDEK TIEHU CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

Dejjem ghandek tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH skond il-parir tat-tabib. Dejjem ghandek tačcerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza normali hija ta' pillola wahda ta' 75 mg Clopidogrel Acino Pharma GmbH kuljum li ghandha tittiehed mill-halq ma' l-ikel jew fuq stonku vojtt u fl-istess hin kull gurnata.

Ghandek tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH sakemm it-tabib jibqa' jaghmillek ir-ricetta.

Jekk tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH aktar milli suppost:

Gharraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-eqreb sptar minhabba r-riskju oghla ta' fsada.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Jekk tinsa tiehu xi doza ta' Clopidogrel Acino Pharma GmbH, izda tiftakar fit-12-il siegha ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagnad hu l-pillola li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH ghal aktar minn 12-il siegha, semplicitment hu d-doza wahda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doza doppja biex taghmel tajjeb ghad-doza li tkun insejt tiehu.

Meta tieqaf tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Twaqqafx il-kura minghajr ma jghidlek it-tabib tieghek. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf il-kura.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Clopidogrel Acino Pharma GmbH jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-effetti sekondarji jistghu jsehhu b'čerti frekwenzi, li huma mfissrin kif gejj:

- Komuni hafna (taffettwa aktar minn 1 f'kull 10 li jehduh)
- Komuni (taffettwa minn 1 sa 10 f'kull 100 li jehduh)

- Mhux komuni (taffettwa minn 1 sa 10 f'kull 1,000 li jehduh)
- Rari (taffettwa minn 1 sa 10 f'kull 10,000 li jehduh)
- Rari hafna (taffettwa anqas minn 1 f'kull 10,000 li jehduh)
- Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

- jittlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demmm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-ġhajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taħt il-ġilda bħala tikek homor irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Oqgħod attent hafna b'Clopidogrel Acino Pharma GmbH').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u hakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-iżjed effett komuni irrappurtat bi clopidogrel hija l-fsada. Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-ġhajjn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbatu minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiehu Clopidogrel Acino Pharma GmbH.

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demmm jista' jdm aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hierieg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Oqgħod attent hafna b'Clopidogrel Acino Pharma GmbH').

Effetti oħra li ġew irrappurtati bi Clopidogrel Acino Pharma GmbH huma:

- Effetti sekondarji komuni:
Dijarea, ugiġh addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.
- Effetti sekondarji mhux komuni:
Ugiġh ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirziħ.
- Effetti sekondarji rari:
Vertigo.
- Effetti sekondarji rari hafna:
suffejra; ugiġh addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr ugiġh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi generalizzati; nefha fil-halq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; infjammazzjoni tal-halq (stomatite); tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ugiġh fil-ġogi; ugiġh muskolari; tibdiliet fil-mod ta' kif jintegħmu l-affarijiet.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jinduna b'xi tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm jew ta' lawrina tiegħek.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN CLOPIDOGREL ACINO PHARMA GMBH

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Clopidogrel Acino Pharma GmbH wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa few fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax Clopidogrel Acino Pharma GmbH jekk tinnota kwalunkwe sinjali vizibbli ta' hsara fil-folja jew fil-pilloli miksija b'rita.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lillispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Clopidogrel Acino Pharma GmbH

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' Clopidogrel (bhala besilate).

Is-sustanzi l-oħra huma:

Rita tal-pillola:

Macrogol,
Cellulose, microcrystalline (E460)
Crospovidone type A
Castor oil, hydrogenated

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titanium dioxide (E171)

Id-Dehra ta' Clopidogrel Acino Pharma GmbH u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Clopidogrel Acino Pharma GmbH huma bojod sa abjad jagħti fil-griz, qishom irham u bikonvessi. Huma fornuti f'kaxex tal-kartun li fihom 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola go folji tal-aluminju. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

Manifattur

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lid-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati