

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' Clopidogrel (bhala besilate).
Sustanzi mhux attivi: kull pillola fiha 3.80 mg ta' castor oil idrogenat.

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 tal-irham, 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.

Pazjenti li għandhom is-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li titpoġġa *stent* wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
- Infart mijokardijaku akut b' segment ST elevat, flimkien ma' ASA f' pazjenti ittrattati bilmedicini u eligibbli għat-terapija trombolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

- Adulti u anzjani

Clopidogrel għandu jinghata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg ma' l-ikel jew minghajru.

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi Clopidogrel għandha tinbeda b' doża waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u titkompli b' 75 mg darba kuljum (b' acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi oġhla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: Clopidogrel għandu jinghata bhala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew minghajrhom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq Clopidogrel minghajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompli għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta Clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f' din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

- Farmakoġenetika
L-istatus ta' CYP2C19 f' metabolizzatur dgħajfef huwa assoċjat mal-rispons mnaqqas tal-Clopidogrel. L-aħjar sistema tad-dożaġġ għall-metabolizzaturi dgħajfa għadhom ma ġewx determinati (ara sezzjoni 5.2)

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Clopidogrel fit-tfal u fl-adolesxenti għadhom ma ġewx stabbiliti.

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 emorragika (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Indeboliment sever tal-fwied.

Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorragija fil-kranju.

4.4 Avvizi speċjali u prekawzzjonijiet 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-demem 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 trawma, 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 mohbija, 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-demem li jittiehdu 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-plejtlets huwa temporanjament mhux mixtieq, Clopidogrel m'għandux jibqa' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jiehdu Clopidogrel qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittiehed 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-demem (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jiehdu Clopidogrel (waħdu jew flimkien ma' ASA) id-dmija tista' ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrapurataw dmija li mhix normali (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Giet irrapurtata 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 mikroanġjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmaferezi.

Puplesija iskemika reċenti

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

Cytochrome P450 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: Ibbażat fuq tagħrif minn dokumentazzjoni, pazjenti b'funzjoni ġenetikament imnaqqsa ta' CYP2C19 għandhom espożizzjoni sistemika aktar baxxa għall-metabolit attiv ta' Clopidogrel u risponsi mnaqqsa kontra l-plejtlits, u ġeneralment juru rati oġhla ta' ġrajjet kardjovaskulari wara infart mijokardijaku milli juru pazjenti b'funzjoni normali ta' CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2).

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' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 għandu jiġu skoraggut (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-kliewi 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 1A Pharma fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku u dijarrea.

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' Clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4).

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' plejtlits indotta minn ADP, imma Clopidogrel saħħaħ l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlits indotta mil-*collagen*. Madankollu, it-tehid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-hin tad-dmija li sehħ 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). Madankollu, Clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa sena (ara sezzjoni 5.1).

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-tehid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits 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-sigurta` tat-tehid flimkien ta' Clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humiex u heparins għet 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 klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-ghoti 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 gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u Clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Terapja oħra meħuda fl-istess hin:

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 flivelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' Clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (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):

Fi studju klinku tat-tip crossover, Clopidogrel (300 mg bħala d-doza qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum) wahdu u ma' omeprazole (80mg fl-istess hin bħal Clopidogrel) ġew amministrati għal 5 ijiem. L-espożizzjoni għall-metabolit attiv ta' Clopidogrel kien naqas bi 45% (Jum 1) u 40% (Jum 5) meta Clopidogrel u omeprazole ngħataw flimkien. L-inibizzjoni medja ta' l-aggregazzjoni tal-platelets (IPA) flimkien ma' 5 μ M ta' ADP naqas bi 39% (24 siegħa) u 21% (Jum 5) meta Clopidogrel u omeprazole ngħataw flimkien. Fi studju ieħor deher li l-amministrazzjoni ta' Clopidogrel u omeprazole 12-il siegħa il-bogħod minn xulxin ma jipprevedu interazzjoni tagħhom li x'aktarx li tiġi mill-effett inibitorju ta' omeprazole fuq CYP2C19. Esomeprazole huwa mistenni li jagħti interazzjoni simili ma' Clopidogrel.

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 skoragġut (ara sezzjoni 4.4). Ebda data konklużiva dwar l-interazzjoni farmakodinamika ta' Clopidogrel u PPIs oħra huma disponibbli.

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

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi Clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilita` ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' Clopidogrel ma ġietx influwenzata b' mod sinifikanti mit-tehid 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 minn studji b' mikrosomi tal-fwied uman indikaw li l-metabolit ta' carboxylic acid ta' Clopidogrel jista' jinibixxi l-attività ta' Cytochrome P₄₅₀ 2C9. Potenzjalment dan jista' jwassal għal livelli oghla fil-plażma ta' prodotti mediċinali bħal phenytoin u tolbutamide u NSAIDs, li huma

metabolizzati minn Cytochrome P₄₅₀ 2C9. Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide jistgħu jiġu amministrati b' sigurta' 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 dahlu fi studji kliniċi bi Clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu dijuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalcju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettici, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal Clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala 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, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk Clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li Clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Bhala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jitkompla waqt il-kura b' Clopidogrel.

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

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurta' f' iktar minn 42,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY u COMMIT 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 ngħataw jew Clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' każi severi kienet ta' 1.4 % għal Clopidogrel u ta' 1.6 % għal ASA. F'CURE, ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri għal Clopidogrel+ASA kienet tiddependi fuq iddoża ta' ASA (<100 mg: 2.6 %; 100 - 200 mg: 3.5 %; >200 mg: 4.9 %) bħal ma' kienet ukoll ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri għal placebo+ASA (<100 mg: 2.0 %; 100 - 200 mg: 2.3 %; >200 mg: 4.0 %). Ir-riskju ta' fsada (ta' theddida għall-hajja, maġġuri, minuri, ta' tip ieħor) naqas matul l-istudju: 0 - 1 xahar (Clopidogrel: 9.6 %; placebo: 6.6 %), 1 - 3 xhur (Clopidogrel: 4.5 %; placebo: 2.3 %), 3 - 6 xhur (Clopidogrel: 3.8 %; placebo: 1.6 %), 6 - 9 xhur (Clopidogrel: 3.2 %; placebo: 1.5 %), 9 - 12 xhur (Clopidogrel: 1.9 %; placebo: 1.0 %). Ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'Clopidogrel+ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni (4.4 % Clopidogrel+ASA kontra 5.3 % placebo + ASA). F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6 % għal Clopidogrel+ASA, u 6.3 % għal placebo+ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda totali ta' fsada fil-grupp ta' Clopidogrel + ASA (17.4 %) kontra l-grupp ta' placebo + ASA (12.9 %). L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi (1.3 % kontra

1.1 % għal gruppi Clopidogrel + ASA u l-placebo + ASA, rispettivament). Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti migbura skond linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata totali ta' fsada maġġuri mhux ċerebrali jew ta' fsada ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-zewġ gruppi (0.6 % kontra 0.5 % fil-gruppi Clopidogrel + ASA u l-placebo + ASA, rispettivament).

Reazzjonijiet avversi oħra li sehhew 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 il-konvenzjonijiet: 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, inkluża newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, pancitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn sero barrani, reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġh 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

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas flistonku	Emorraġija tarretroperitonew	Emorraġija gastrointestinali u tarretroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfocitika), 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	Tbengil	Raxx, hakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloza (nekroliżi 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 (emartrozi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ġhadd tannewtrofili jonqos, l-ġhadd talplejtlits jonqos		

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara teħid ta' clopidrogel 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-trasfużjoni 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 iseħħ 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 meħlus.

Billi l-metabolit attiv jiġi ffurmat minn enzimi CYP450, li whud minnhom huma polimorfiċi jew suġġetti għall-inibizzjoni minn mediċini oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

Dozi repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan zied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doza 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.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Clopidogrel kienu evalwati f'4 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 80,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' Clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY u COMMIT kienu mqabblin Clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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 ġodda (infart mijokardijaku ta' l-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi ta' lintenzjoni 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 jikkorrispondi, 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'analisi 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 kondizzjonijiet kwalifikanti differenti humiex vera jew kumbinazzjoni.

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-Q-wave), u li ddaħhlu fl-istudju f' 24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġigh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħhlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-ogħla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal Clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) jew il-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75 - 325 mg darba kuljum) u terapiji oħra standard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F' CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90 % tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmiġja bejn Clopidogrel u l-plaċebo ma gietx affettwata b' mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3 %) fil-grupp ikkurat bi Clopidogrel u 719 (11.4 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20 % (95 % CI ta' 10 % - 28 %; $p=0.0009$) għall-grupp ikkurat bi Clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17 % f' pazjenti li kienu kkurati b' mod konservattiv, 29 % meta kellhom angoplastija koronarja transluminali perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10 % meta kellhom trapjant ta' bajpass f' arterja koronarja (CABG). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta' tmiem), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22 % (CI: 8.6, 33.4), 32 % (CI: 12.8, 46.4), 4 % (CI: -26.9, 26.7), 6 % (CI: -33.5, 34.3) u 14 % (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 u 9 - 12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' Clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli r-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' Clopidogrel fi CURE kien assoċjat mat-tnaqqis fil-bżonn ta' kura trombolitika (RRR = 43.3 %; CI: 24.3 %, 57.5 %) u inibituri ta' GPIIb/IIIa (RRR = 18.2 %; CI: 6.5 %, 28.3 %).

In-numri ta' pazjenti li kellhom il-punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura) kien 1,035 (16.5 %) fil-grupp ikkurat bi Clopidogrel u 1,187 (18.7 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14 % fir-riskju relattiv (95 % CI ta' 6 % - 21 %, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi Clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6 %) fil-grupp ikkurat bi Clopidogrel u 363 (5.8 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħhlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati f' popolazzjonijiet b' karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q., minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f' analiżi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li Clopidogrel, imqabbel ma plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur Clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' Clopidogrel f' dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi Clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fittul (bhall-heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi, imblokkaturi tar-riċetturi beta, u inibituri ta' ACE). L-effikaċja ta' Clopidogrel kienet osservata b' mod indipendenti mid-doża ta' ASA (75 - 325 mg darba kuljum).

F' pazjenti b' MI akut bl-ST segment elevat, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Clopidogrel kienu evalwati f' 2 studji *randomised*, ikkontrollati bil-plaċebo, u *double-blind*, CLARITY u COMMIT.

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li dahlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b' ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew Clopidogrel (300 mg bhala d-doża qawwija inizzjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1,752) jew il-placebo (n=1,739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bhala doża qawwija inizzjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret langjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7 % nisa u 29.2 % pazjenti ≥65 sena. It-total ta' 99.7 % tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7 %, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1 %), 89.5 % heparin, 78.7 % imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7 % l-inibituri ACE u 63 % statins.

Ħmistax fil-mija (15.0 %) tal-pazjenti fil-grupp tal-Clopidogrel u 21.7 % tal-grupp bil-placebo laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7 % u 36 % ta' tnaqqis probabbli favur Clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; $p < 0.001$), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-saqq ta' l-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu fi żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b' abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw Clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-placebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-aħhar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8 % nisa, 58.4 % pazjenti ≥60 sena (26 % ≥70 sena) u 54.5 % tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b' mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b' 7 % ($p = 0.029$), u r-riskju relattiv ta' infart ġdid, puplesija jew il-mewt b' 9 % ($p = 0.002$), li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 0.5 % u 0.9 %, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehed iqies leta, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

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 ieħor 2.2-2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u ieħor 45 minuta wara d-dożaġġ. 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' koncentrazzjoni.

Metabolizmu

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b' mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, Clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkulazzjoni), u waħda 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 sseħħ bl-intervent ta' CYP3A4,

CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' Clopidogrel ¹⁴C-tikkettat fil-bniedem, bejn wieħed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wieħed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, Clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wieħed u iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

Hafna enzimi CYP450 polimorfici jattivaw Clopidogrel. 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'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19. L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metabolizmu mnaqqas. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għal 85% tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-bojod u 99% fl-Asjatici. Alleli oħra assoċjati ma' tnaqqis fil-metabolizmu jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8, iżda dawn huma anqas frekwenti fil-popolazzjoni ġenerali. Frekwenzi ppubblikati għall-fenotipi u l-ġenotipi CYP2C19 komuni huma elenkati fit-tabella ta' hawn taħt.

Il-frekwenza tal-ġenotip u fenotip CYP2C19

	Frekwenza(%)		
	Bojod (n=1356)	Suwed (n=966)	Ċiniżi (n=573)
Metabolizmu estensiv: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolizmu intermedju: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Metabolizmu dgħajfef: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

S'issa, l-impatt tal-ġenotip CYP2C19 fuq il-farmakokinetika tal-metabolit attiv ta' Clopidogrel ġie evalwat f'227 suġġett minn 7 studji li ġew irrapporati. Tnaqqis fil-metabolizmu ta' CYP2C19 f' metabolizzaturi intermedji u dgħajfa naqqas is-C_{max} u l-AUC tal-metabolit attiv b'30 – 50% wara dozi ta' kkargar ta' 300- jew 600-mg u dozi ta' manteniment ta' 75 mg. Tnaqqis fl-espozizzjoni tal-metabolit attiv iwassal għal tnaqqis fl-inibizzjoni tal-plejtlits jew f' reattività reżidwa oghla tal-plejtlit. S'issa, it-tnaqqis fl-effetti inhibitorji ta' Clopidogrel fuq il-plejtlits ġie deskritt għal metabolizzaturi intermedji u dgħajfa f'21 studju li ġie rrapportat u li fihom hadu sehem 4,520 suġġett. Id-differenza relattiva fir-rispons kontra l-plejtlits bejn il-gruppi ta' ġenotipi jvarja minn studju għal iehor skont il-metodu użat biex jiġi evalwat ir-rispons, iżda ġeneralment huwa iżjed minn 30 %.

L-assoċjazzjoni bejn il-ġenotip CYP2C19 u r-riżultat tal-kura b' Clopidogrel ġie evalwat f'2 post hoc analizi ta' studji klinici (sottostudji ta' CLARITY [n=465] u TRITON-TIMI 38 [n=1,477] u f'sett ta' 5 studji (total n=6,489). F'CLARITY u f' wieħed mis-sett ta' studji (n=765; Trenk), ir-rati ta' avvenimenti kardjovaskulari ma varjawx b'mod sinifikanti minhabba l-ġenotip. F'TRITON-TIMI 38 u f'3 mis-sett ta' studji (n=3,516; Collet, Sibbing, Giusti), pazjenti b'indeboliment fil-mod ta' kif jimmetabolizzaw (intermedji u dgħajfa flimkien) kellhom rata oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardiku u attakk ta' puplesija) jew trombozi fl-istess meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Fil-hames studju tas-sett (n=2,208; Simon), iż-żieda fir-rata ta' avvenimenti ġie osservat biss fil-metabolizzaturi dgħajfa.

Testijiet farmakoġenetiċi jistgħu jidentifikaw il-ġenotipi assoċjati mal-varjabilità fl-attività ta' CYP2C19.

Jista' jkun hemm varjanti ġenetiċi ta' enzimi CYP450 oħra li jkollhom il-possibbiltà li jiffurmaw il-metabolit attiv ta' Clopidogrel.

Popolazzjonijiet speċjali

F'dawn il-popolazzjonijiet speċjali, il-farmakokinetika tal-metabolit attiv ta' Clopidogrel mhijiex magħrufa.

Indeboliment renali

Wara dozi ripetuti ta' 75 mg ta' Clopidogrel kuljum, f'persuni b'mard sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-agreggazzjoni tal-pletlets indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil fil-hin 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 dozi ripetuti ta' 75 mg Clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-pletlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaż-żewġ gruppi.

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metaboliżmu intermedju u dgħajjef 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

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

F'dozi għolja hafna, ġiet irrapurata tollerabilità baxxa fiż-żaqq (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' Clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

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

Clopidogrel ma ntweraw li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità 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 iredgħu, dan ikkawża dewmien zghir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi Clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha johorġu fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effetti dirett (ftit tossiċità), jew effetti indiretti (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, idroġenat

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-folja originali 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 jittiehdu 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/1/09/542/001 – 007

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

28.07.2009

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/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

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

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

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

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

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

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

Ma jghoddx f' dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta f' verżjoni 3.0 ippreżentata f' Modulu 1.8.1. tal-Applikazzjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun implimentata u taħdem qabel u waqt li l-prodott jibda jinbiegħ.

Pjan dwar l-Immaniġġjar tar-Riskju

Ma jghoddx 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-Aggornament tas-Sigurtà (PSURs):

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

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 1A Pharma 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/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

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 1A Pharma 75 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel 1A Pharma 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

Clopidogrel 1A Pharma 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 tinnota 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 1A Pharma u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Clopidogrel 1A Pharma
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel 1A Pharma
4. Effetti sekondarju li jista jkollu
5. Kif taħzen Clopidogrel 1A Pharma
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU CLOPIDOGREL 1A PHARMA U GĦALXIEX JINTUŻA

Clopidogrel 1A Pharma fih is-sustanza attiva fi Clopidogrel li jiffirma 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-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibilitajiet li jiffurmaw emboli tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

Clopidogrel 1A Pharma jittiehed biex inaqqas ir-riskju li emboli tad-demm (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Clopidogrel 1A Pharma biex inaqqas ir-riskju ta' emboli tad-demm 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 fl-fluss tad-demm fid-dirghajn jew riglejn ikkawżat minn okkluzjonijiet vaskulari) jew
- Kellek uġiġ sever f' sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'hafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw emboli tad-demm).

2. QABEL MA TIEHU CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Tihux Clopidogrel 1A Pharma:

Jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għall-Clopidogrel jew sustanzi oħra ta'

Clopidogrel 1A Pharma;

Jekk tbatu minn kundizzjoni medika li fil-preżent qieghda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ;

Jekk tbatu 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 1A Pharma.

Oqghod attent hafna b'Clopidogrel 1A Pharma:

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel 1A Pharma:

jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:

- kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
- mard fid-demmi li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew gogi ta' ġismek);
- ferita serja riċenti;
- operazzjoni riċenti (anki tas-snien);
- operazzjoni li ser issirlekk (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li gejjin.

jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)

jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.

Waqt li qieghed/qieghda tiehu Clopidogrel 1A Pharma:

Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).

Għandek ukoll tghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tizviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jidher bħal tikek homor irqaq, 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-demmi jista' jidm aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmi.

Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemm x'għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmi li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').

It-tabib tiegħek jista' jorndalek testijiet tad-demmi.

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel 1A Pharma m'għandux jingħata lit-tfal jew lill-adolexxenti.

Meta tiehu medicini oħra

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel 1A Pharma u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu

- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq, medicini li jraqu d-demmi,
- medicina li hija anti-infjammatorju li mhux steroidi, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi medicina oħra użata biex traqqaq id-demmi,
- inibitur tal-pompa protonika (eż. omeprazole) għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-batterja u tal-fungu,
- cimetidine, medicina li tittratta taqlib ta' l-istonku,

- fluoxetine, fluvoxamine, jew moclobemide, medicinii li jittrattaw d-dipressjoni,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, medicini li jittrattaw xi tip ta' epilessija, ticlopidine, sustanzi ohra kontra l-plejtlets.

Jekk hassejt ugħigh qawwi f' sidrek (angina mhux stabbli jew attack tal-qalb), jista' jinghatalek Clopidogrel 1A Pharma flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f' hafna medicini uzati biex itaffu l-ugħigh 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 tiegħek.

Meta tiehu Clopidogrel 1A Pharma ma' l-ikel jew ix-xorb

Clopidogrel 1A Pharma jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tużax dan il-prodott waqt it-tqala u t-treddigh.

Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel 1A Pharma, tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk tohrog tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel 1A Pharma, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

Waqt li qiegħed tiehu Clopidogrel 1A Pharma, għandek tikkonsulta mat-tabib tiegħek dwar it-treddigh tat-tarbija. Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel 1A Pharma m' għandux jaffettwa is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Clopidogrel 1A Pharma:

Clopidogrel 1A Pharma fih ukoll il-castor oil idrogenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

3. KIF GHANDEK TIEHU CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Dejjem għandek tiehu Clopidogrel 1A Pharma skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taççerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk kellek ugħigh sever f' sidrek (angina instabbli jew attack tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel 1A Pharma (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża normali hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel 1A Pharma kuljum li għandha tittiehed mill-halq ma' l-ikel jew fuq stonku vojt u fl-istess hin kull gurnata.

Għandek tiehu Clopidogrel 1A Pharma sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-ricetta.

Jekk tiehu Clopidogrel 1A Pharma aktar milli support:

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel 1A Pharma

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Clopidogrel 1A Pharma, iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Jekk tinsa tiehu Clopidogrel 1A Pharma għal aktar minn 12-il siegħa, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt tiehu.

Meta tieqaf tiehu Clopidogrel 1A Pharma

Twaqqafx il-kura. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel twaqqaf il-kura.

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

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Clopidogrel 1A Pharma jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demmm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taht il-ġilda bhala tikek homor irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b'Clopidogrel 1A Pharma').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-ġilda bhal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-izjed effett komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) irrappurtat bi Clopidogrel hija l-fsada. Din tista' ssehh bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil, ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taht il-ġilda), tinfaraġ, demm fl-awrina. F'numru zghir ta' każijiet oħra gew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbatu minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiegħu Clopidogrel 1A Pharma. Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demmm jista' jdum 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 qtugh u feriti zghar ez. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b'Clopidogrel 1A Pharma').

L-effetti sekondarji jistgħu jseħhu b'certi frekwenzi. Li huma definiti kif ġej:

- komuni hafna, jaffettwaw iktar minn utent 1 minn kull 10
- komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari: jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna: jaffettwaw inqas minn utent 1 minn kull 10,000
- mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli.

Effetti oħra li gew irrappurtati bi Clopidogrel huma:

-Effetti sekondarji komuni:

Dijarea, uġigh addominali, indigestjoni jew ħruq fl-istonku.

-Effetti sekondarji mhux komuni:

Uġigh ta' ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirzih.

-Effetti sekondarji rari:

Vertigo.

-Effetti sekondarji rari hafna:

suffejra; uġigh addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġigh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-soghla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati; nefha fil-halq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; infjammazzjoni tal-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġigh fil-ġogi; uġigh 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 wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAHZEN CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Ahzen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Clopidogrel 1A Pharma wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa few fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax Clopidogrel 1A Pharma jekk tinnota kwalunkwe sinjali vizibbli ta' hsara fil-folja jew fil-pilloli miksija b'rita.

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

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Clopidogrel 1A Pharma

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 (E 171)

Id-Dehra ta' Clopidogrel 1A Pharma u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Clopidogrel 1A Pharma huma bojod sa abjad jaghti 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-Germanja

Manifattur

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Il-Ġermanja

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@lapharma.com

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

D-82041 Oberhaching

Vokietija

Tel: + 49 89 6138825 - 0

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'għadux awtorizzati