

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTI TAL-PRODOTT**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BMS 75 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (b'hala hydrogen sulphate).

Sustanzi mhux attivi: kull pillola fiha 3 mg lactose u 3.3 mg castor oil idroġenat

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Roża, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, b' "75" imnaqqax fuq naħa waħda u "1171" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 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 process 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 bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

- Adulti u anzjani

Clopidogrel għandu jinghata darba kuljum b'hala 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 oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma giex 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 gie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jinghata b'hala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdeu fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-

terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkomplu 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 dgħajjed huwa assoċjat mal-rispons mnaqqas tal-clopidogrel. L-aħjar sistema tad-dożagġ 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 emorraġika (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 emorraġija fil-kranju.

#### 4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Minhabba r-riskju tad-dmija u effetti ematoloġiċi mhux mixtieqa, 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 jintuza 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 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-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-plejtlits 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 għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demem (speċjalment daww gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jiehdu clopidogrel (wahdu 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.

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 kliewi li ma jahdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plazmaferezi.

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

Farmakogenetika: Ibbażat fuq taghrif 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 oghla ta' grajjiet 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 ta' mediċini li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u għal tnaqqis fl-effikaċja klinika. Kemm jista' jkun, mediċini li jinibixxu CYP2C19 m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Għalkemm l-evidenza ta' inibizzjoni ta' CYP2C19 tvarja fil-klassi ta' Inibituri tal-Pompa Protonika, studji kliniċi jissuggerixxu xi interazzjoni bejn clopidogrel u wisq probabbli l-membri kollha ta' dan il-grupp. Għalhekk, kemm jista' jkun, l-Inibituri tal-Pompa Protonika għandhom jiġu evitati sakemm ma jkunx assolutament meħtieġ. M'hemm ebda evidenza li mediċini oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H2 jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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).

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).

Clopidogrel BMS fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali 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 affarjiet 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).

*Inibituri ta' Glycoprotein IIB/IIIa:* clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' tkattir fid-dmija minhabba trawma, operazzjonijiet jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra 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-tehid 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). 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-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-sigurta` tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humiex u heparin giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-incidenta 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 ta' mediċini li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqs tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u fi tnaqqis tal-effikaċja klinika. L-użu fl-istess waqt ta' mediċini li jimpedixxu CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcabazepine u chloramphenicol.

*Inibituri tal-Pompa Protonika:*

Għalkemm l-evidenza ta' inibizzjoni ta' CYP2C19 tvarja fil-klassi ta' Inibituri tal-Pompa Protonika, studji kliniċi jissuggerixxu xi interazzjoni bejn clopidogrel u wisq probabbli l-membri kollha ta' dan il-grupp. Għalhekk, kemm jista' jkun, l-Inibituri tal-Pompa Protonika għandhom jiġu evitati sakemm ma jkunx assolutament meħtieġ. M'hemm ebda evidenza li mediċini oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H<sub>2</sub> jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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 għewx 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 gietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehid flimkien ma' phenobarbital, cimetidine, jew oestrogen.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin jew theophylline ma għewx 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 diuretici, beta blockers, ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaixxu 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 Tqala u treddigh

Billi m'hemm taghrif kliniku dwar l-espozizzjoni ghal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzjoni ma jsirx uzu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

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

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

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn fuq il-hila ta' sewqan u l-uzu ta' magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f' iktar minn 42,000 pazjent li ppartecipaw 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 l-prodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet rrapportata 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 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 id-doża 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 bazi 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 sehew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn il-konvenzjonijiet: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1,000$  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 mnizzla skond is-serjeta' taghom, bl-aktar serji jitnizzlu 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, inkluza 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 simili għal daww anafilattici
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (għew irrapportati xi kazijiet b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestizja, sturdament		Tibdiliet fit-togħma
Disturbi fl-ghajnejn		Fsada fl-ghajn (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 gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas fl-istonku	Emorraġija tar-retroperitonew	Emorraġija gastro-intestinali u tar-retroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), angjoedima, raxx eritematika, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Fsada muskolu-skeltrali (emartroži), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tan-newtrofili jonqos, l-ghadd tal-plejtlits jonqos		

#### 4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għal-zieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfuzjoni tal-plejtlits jista' jaqleb l-effetti 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 P2Y<sub>12</sub> 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 isehh b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimolata minn agonisti ohra 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 wħud minnhom huma polimorfici jew suġġetti għall-inibizzjoni minn medicini ohra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.



Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets 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' doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-hin tad-dmija reġghu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, generalment 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, paragun 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 trombożi 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 jikkorrispondi, għal kull 1 000 pazjent ttrattati għal għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bhala punt sekondarju ta' tmiem m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F' analiżi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni 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 tas-sottogrupp skond l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti  $\leq 75$  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-mewġa-Q), u li ddaħhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' ugiġh 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 qawwiya 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 terapija oħra standard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-ricettur GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma ġietx 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 jissarraff 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 anġoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), 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 punt ko-primarju ta' tmien (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 (18.8%) 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 gie 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 jiddahhlu 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-analizi primarja. Partikularment, f'analizi *post-hoc* f' 2172 pazjent (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' tmien (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmien (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 fit-tul (bħall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jibaxxu 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 bil-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 bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum,  $n=1752$ ) jew il-plaċebo ( $n=1739$ ), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali 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-angiogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-angiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angiografija, 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  $\geq 65$  sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrin: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% inibituri ta' ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-plaċebo laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0.001$ ), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd 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 qieghed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-ghamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu fi zmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (igifieri ST elevat, ST innizzel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti nghataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-aħħar 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  $\geq 60$  sena (26%  $\geq 70$  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 l-età, is-sess maskil jew 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 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u ieħor 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' 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 ssehh bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli marriċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

### *Eliminazzjoni*

Wara doża orali ta' clopidogrel  $^{14}\text{C}$ -tikkertat fil-bniedem, bejn wiehed u ieħor 50% kien mnehhi fl-urina u bejn wiehed u ieħor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożagġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u ieħor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tnehhija 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, izda dawn huma anqas frekwenti fil-popolazzjoni generali. Frekwenzi ppubblikati għall-fenotipi u l-ġenotipi CYP2C19 komuni huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht.

#### Il-frekwenza tal-ġenotip u fenotip CYP2C19

	Frekwenza(%)		
	Bojod (n=1356)	Suwed (n=966)	Ċiniži (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 sugġett minn 7 studji li ġew irrapportati. 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 rezidwa oghla tal-plejtlit. S'issa, it-tnaqqis fl-effetti inibitorji ta' clopidogrel fuq il-plejtlits ġie deskritt għal metabolizzaturi intermedji u dgħajfa f'21 studju li ġie rrapportat u li fihom hađu sehem 4,520 sugġett. Id-differenza relattiva fir-rispons kontra l-plejtlits bejn il-gruppi ta' ġenotipi jvarja minn studju għal ieħor skont il-metodu użat biex jiġi evalwat ir-rispons, izda ġeneralment huwa iżjed minn 30 %.

L-assoċjazzjoni bejn il-ġenotip CYP2C19 u r-risultat 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'wiehed 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-istent 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 farmakogenetici jistgħu jidentifikaw il-ġenotipi assoċjati mal-varjabilità fl-attività ta' CYP2C19.

Jista' jkun hemm varjanti ġenetici 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-agreggrazzjoni tal-plejtlits 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 jinghataw 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-hin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

#### *Razza*

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metabolizmu intermedju u dgħajjed ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etniċità (ara l-Farmakogenetika). 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-mediċina**

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'doži li jirrapprezentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li għet osservata fil-bnedmin li nġhataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

F'doži għolja hafna, għet irrapurtata tollerabilità baxxa fiż-żaqq (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 ġimġha lill-ġrieden u 104 ġimġha lill-firien meta dawn ingħataw doži 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' 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 nġhata lill-firien li kienu qed iredgħu, dan ikkawża dewmien żgħir 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 (fit tossiċita'), jew effetti indiretti (ma jintieghemx tajjeb).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### *Qalba:*

Mannitol (E421)  
Macrogol 6000  
Microcrystalline cellulose  
Hydrogenated castor oil  
Low-substituted hydroxypropylcellulose

#### *Rita:*

Hypromellose (E464)  
Lactose  
Triacetin (E1518)  
Titanium dioxide (E171)  
iron oxide ahmar (E172)

#### *Sustanza li tagħti l-lostru:*

Carnauba wax

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Fil-folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, ahżen f' temperatura taht 30°C.

Fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew folji kollha kemm huma ta' l-aluminju f' kaxxi tal-kartun li fihom 7, 14, 28, 30, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita.

Pakketti ta' folji mtaqqbin ta' doża waħda tal-PVC/PVDC/Aluminju jew kollha kemm huma ta' l-aluminju f' kaxxi tal-kartun li fihom 50x1 pilloli miksijin b'rita.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

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

EU/1/08/464/001 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/002 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/003 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/004 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/005 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/006 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/007 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/008 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/009 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/010X/X/X/XXX - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/011 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/012 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/013 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/014 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

EU/1/08/464/018 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/08/464/019 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 16 July 2008

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinstab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BMS 300 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulphate ).  
Sustanzi mhux attivi: kull pillola fiha 12 mg lactose u 13.2 mg castor oil idroġenat.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Roża, oblunga, b' "300" imnaqqax fuq naħa waħda u "1332" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

## 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 bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

- Adulti u anzjani

Din il-pillola ta' 300 mg ta' clopidogrel hija intiza b'hala doża qawwija tal-bidu f'pazjenti li qegħdin ibatu minn sindrome 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 titkompla b' 75 mg darba kuljum (b' acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi oghla 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 jingħata b'hala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Pazjenti li għandhom izjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża ta' ikkargar. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u



titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimghat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimghat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Bhala doża ta' manteniment, clopidogrel għandu jingħata bhala doża waħda ta' 75 mg kuljum ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Għal din id-doża issib pilloli li fihom 75 mg.

- Farmakogenetika  
L-istatus ta' CYP2C19 f' metabolizzatur dghajjef huwa assoċjat mal-rispons mnaqqas tal-clopidogrel. L-aħjar sistema tad-dożaġġ għall-metabolizzaturi dghajfa 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 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Minhabba r-riskju tad-dmija u effetti ematoloġiċi mhux mixtieqa, 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). Bhal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' 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 inkluz dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimghat 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 jittieħdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensita' 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' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qeghdin 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-demem (speċjalment daww gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu 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.

Ġiet 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 mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliewi li ma jahdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha b'żonn kura mal-ewwel, inkluz il-plazmaferezi.

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

Farmakoġenetika: Ibbażat fuq taghrif 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 ta' mediċini li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u għal tnaqqis fl-effikaċja klinika. Kemm jista' jkun, mediċini li jinibixxu CYP2C19 m'għandhomx jintużaw fl-istess hin (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Għalkemm l-evidenza ta' inibizzjoni ta' CYP2C19 tvarja fil-klassi ta' Inibituri tal-Pompa Protonika, studji kliniċi jissuggerixxu xi interazzjoni bejn clopidogrel u wisq probabbli l-membri kollha ta' dan il-grupp. Għalhekk, kemm jista' jkun, l-Inibituri tal-Pompa Protonika għandhom jiġu evitati sakemm ma jkunx assolutament meħtieġ. M'hemm ebda evidenza li mediċini oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bhall-imblokkaturi ta' H2 jew l-antaciċi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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).

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).

Clopidogrel BMS fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali 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 jittiehdu mill-ħalq:* mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensita' tad-dmija (ara sezzjoni 4.4).

*Inibituri ta' Glycoprotein IIB/IIIa:* clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' tkattir fid-dmija minhabba trawma, operazzjonijiet jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra 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-tehid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-hin 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). 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. L-it-tehid 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-sigurta' ta' -t-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humiex u heparin għet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardjaku 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-għoti 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).

*Terapja oħra meħuda fl-istess hin:*

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' mediċini li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirrizultaw f'livelli mnaqqs ta' metabolit attiv ta' clopidogrel u fi tnaqqis tal-effikaċja klinika. L-użu fl-istess waqt ta' mediċini li jimpedixxu CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcabazepine u chloramphenicol.

*Inibituri tal-Pompa Protonika:*

Għalkemm l-evidenza ta' inibizzjoni ta' CYP2C19 tvarja fil-klassi ta' Inibituri tal-Pompa Protonika, studji kliniċi jissuggerixxu xi interazzjoni bejn clopidogrel u wisq probabbli l-membri kollha ta' dan il-grupp. Għalhekk, kemm jista' jkun, l-Inibituri tal-Pompa Protonika għandhom jiġu evitati sakemm ma jkunx assolutament meħtieġ. M'hemm ebda evidenza li mediċini oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H<sub>2</sub> jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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 gietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehid flimkien ma' phenobarbital, cimetidine, 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 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 Tqala u treddigh

Billi m'hemm taghrif kliniku dwar l-espozizzjoni ghal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzjoni ma jsirx uzu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

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

Mhux maghruf 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'ghandux jitkompla waqt il-kura b' Clopidogrel BMS.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn fuq il-hila ta' sewqan u l-uzu ta' magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Clopidogrel ġie evalwat ghas-sigurta' f'iktar minn 42,000 pazjent li ppartecipaw fi studji kliniċi, inkluzi iktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati bih ghal 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 l-prodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet rrapportata 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 ta' 1.4% ghal clopidogrel u ta' 1.6% ghal ASA.

F'CURE, ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri ghal clopidogrel+ASA kienet tiddependi fuq id-doża ta' ASA (<100 mg: 2.6%; 100-200 mg: 3.5%; >200 mg: 4.9%) bhal ma' kienet ukoll ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri ghal 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 baqghu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% ghal clopidogrel+ASA, u 6.3% ghal 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% ghal 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 sehew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn il-konvenzjonijiet: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1,000$  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 mnizzla skond is-serjeta' taghom, bl-aktar serji jitnizzlu 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, inkluza newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn serju barrani, reazzjonijiet simili għal dawk anafilattici
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (għew irrapportati xi kazijiet b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestizja, sturdament		Tibdiliet fit-togħma
Disturbi fl-ghajnejn		Fsada fl-ghajn (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 gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas fl-istonku	Emorraġija tar-retroperitonew	Emorraġija gastro-intestinali u tar-retroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), angjoedima, raxx eritematika, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Fsada muskolu-skeltrali (emartrozi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tan-newtrofili jonqos, l-ghadd tal-plejtlits jonqos		

#### 4.9 Doża eċċessiva

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

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits eskli.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 P2Y<sub>12</sub> 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 isehh b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimolata minn agonisti ohra 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 suggetti għall-inibizzjoni minn medicini ohra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adekwata ta' plejtlits.

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets 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' doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-hin tad-dmija reġghu 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 trombożi 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-kbiratal-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' 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 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 bhala punt sekondarju ta' tmiem m'urietx xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F' analiżi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni qwalifikanti (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 tas-sottogrupp skond l-eta' ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f' pazjenti  $\leq 75$  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-mewġa-Q), u li ddaħhlu fl-istudju f' 24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġh 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-oġġla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwiya 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 oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F' CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċettur GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u rata relattiva ta' dmija 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 jissarrat 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 anġoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), 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 punt ko-primarju ta' tmien (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 gie 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 ġie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerġghu 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-analizi primarja. Partikularment, f'analizi *post-hoc* f' 2172 pazjent (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' tmien (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmien (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 tħassib 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 terapija kardjovaskulari oħra akuti u fit-tul (bħall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaħxu 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 bil-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 dahlufi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum,  $n=1752$ ) jew il-plaċebo ( $n=1739$ ), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali 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-angiogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-angiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angiografija, 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  $\geq 65$  sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrin: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-plaċebo 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-sadd 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-ghamla 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 (igifieri ST elevat, ST innizzel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illicenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart iehor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti  $\geq 60$  sena (26%  $\geq 70$  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-beneficċju kien konsistenti meta wiehed iqies l-età, is-sess maskil jew 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 iehor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u iehor 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 ssehh bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli marriċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

### Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel <sup>14</sup>C-tikkettatfil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed 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 wiehed 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, izda dawn huma anqas frekwenti fil-popolazzjoni generali. Frekwenzi ppubblikati għall-fenotipi u l-ġenotipi CYP2C19 komuni huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht.

#### 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 sugġett 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-espożizzjoni tal-metabolit attiv iwassal għal tnaqqis fl-inibizzjoni tal-plejtlits jew f'reattività rezidwa oghla tal-plejtlit. S'issa, it-tnaqqis fl-effetti inibitorji 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 sugġett. Id-differenza relattiva fir-rispons kontra l-plejtlits bejn il-gruppi ta' ġenotipi jvarja minn studju għal ieħor skont il-metodu użat biex jiġi evalwat ir-rispons, izda ġeneralment huwa iżjed minn 30 %.

L-assocjazzjoni bejn il-ġenotip CYP2C19 u r-riżultat tal-kura b'clopidogrel ġie evalwat f'2 post hoc analiżi ta' studji kliniċi (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 attack ta' puplesija) jew trombozi fl-istent 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 farmakogenetiċi jistgħu jidentifikaw il-ġenotipi assoċjati mal-varjabilità fl-attività ta' CYP2C19.

Jista' jkun hemm varjanti ġenetiċi ta' enzimi CYP450 ohra 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-agreggrazzjoni tal-plejtlits 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 jinghataw 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-żieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

### *Razza*

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metabolizmu intermedju u dgħajef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (ara l-Farmakogenetika). 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-mediċina**

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'doži li jirrapprezentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li għet osservata fil-bnedmin li nġhataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bhala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jinghataw clopidogrel b'doża terapewtika.

F'doži għolja hafna, għet irrapurtata tollerabilità baxxa fiż-żaq (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

Clopidogrel għe 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 ntwera 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 ireddghu, dan ikkawża dewmien żgħir 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 FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### *Qalba:*

Mannitol (E421)

Macrogol 6000

Microcrystalline cellulose

Hydrogenated castor oil

Low-substituted hydroxypropylcellulose

#### *Rita:*

Hypromellose (E464)

Lactose

Triacetin (E1518)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide aħmar (E172)

*Sustanza li tagħti l-lostru:*

Carnauba wax

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jghoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji mtaqqbin ta' l-aluminju ta' doża waħda f'kaxxi tal-kartun li fihom 4x1, 30x1 u 100x1 pilloli miksijin b'rita.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

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

EU/1/08/464/015 - Pakketti ta' 4x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji mtaqqbin ta' doża waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju

EU/1/08/464/016 - Pakketti ta' 30x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji mtaqqbin ta' doża waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju

EU/1/08/464/017 - Pakketti ta' 100x1 pilloli miksijin b'rita ġo folji mtaqqbin ta' doża waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 16 July 2008

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

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

**ANNEX II**

- A. DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

- Clopidogrel BMS 75 mg pilloli miksija b'rita

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Franza

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK  
Ir-Renju Unit

Sanofi Winthrop Industrie  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott konċernat.

- Clopidogrel BMS 300 mg pilloli miksija b'rita

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Franza

**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 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 ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jassigura li s-sistema ta' farmakoviġilanza, kif deskritta f'verżjoni 2.0 ipprezentat f'Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, tkun fis-sehħ u implimentata qabel u waqt li l-prodott ikun tqiegħed fis-suq.

**ANNEX III**  
**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTA**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel BMS 75 mg pillola miksija b'rita  
clopidogrel

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fiha ukoll: castor oil idrogenat u lactose u. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14 –il pillola miksija b'rita  
28 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
50x1 pilloli miksijin b'rita  
84 pillola miksija b'rita  
90 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
7 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

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

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS [XX/SSSS]

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht 30°C (għall-folji tal-PVC/PVDC/Aluminju)

Jew M'hemmx bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen (għall-folji kollha kemm huma ta' l-aluminju)

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

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

EU/1/08/464/001 14-il pillola  
EU/1/08/464/002 14-il pillola  
EU/1/08/464/003 28 pillola  
EU/1/08/464/004 28 pillola  
EU/1/08/464/005 30 pillola  
EU/1/08/464/006 30 pillola  
EU/1/08/464/007 50x1 pilloli  
EU/1/08/464/008 50x1 pilloli  
EU/1/08/464/009 84 pillola  
EU/1/08/464/010 84 pillola  
EU/1/08/464/011 90 pillola  
EU/1/08/464/012 90 pillola  
EU/1/08/464/013 100 pillola  
EU/1/08/464/014 100 pillola  
EU/1/08/464/018 7 pilloli  
EU/1/08/464/019 7 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel BMS 75 mg

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI  
(kaxxi ta' 7, 14, 28 jew 84 pillola)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel BMS 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

Granet tal-gimgha

It-Tnejn  
It-Tlieta  
L-Erbgħa  
Il-Hamis  
Il-Ġimgħa  
Is-Sibt  
Il-Hadd

Ġimgħa 1

Ġimgħa 2 (għall-kaxxa ta' 14, 28 u 84 pilloli)

Ġimgħa 3 (għall-kaxxa ta' 28 u 84 pilloli)

Ġimgħa 4 (għall-kaxxa ta' 28 u 84 pilloli)

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

**FOLJI/Kaxxi ta'30, 50x1, 90 jew 100 pillola)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel BMS 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel BMS 300 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 300 mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulphate).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fiha wkoll: lactose u castor oil idroġenat. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

4x1 pilloli miksija b'rita  
30x1 pilloli miksija b'rita  
100x1 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

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

EU/1/08/464/015 4x1 pilloli miksija b'rita  
EU/1/08/464/016 30x1 pilloli miksija b'rita  
EU/1/08/464/017 100x1 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medicinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel BMS 300 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJA/kaxxa ta' 4x1, 30x1 jew 100x1 pilloli**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel BMS 300 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat



**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

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

### Clopidogrel BMS 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 bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek M'għandekx 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 BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Clopidogrel BMS
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel BMS
4. Effetti sekondarju li jista jkollu
5. Kif taħzen Clopidogrel BMS
6. Aktar tagħrif

### **1. X'INHU CLOPIDOGREL BMS U GHALXIEX JINTUŻA**

Clopidogrel BMS jiffirma parti minn grupp ta' mediċini msejha prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet zghar hafna fid-demm, iżghar miċ-ċelluli homor jew bojod tad-demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

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

Inghatajt Clopidogrel BMS biex inaqqas ir-riskju ta' ċapep 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, jew
- Kellek uġigh sever f' sidrek magħruf bħala 'angina 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-uġigh u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).

### **2. QABEL MA TIEHU CLOPIDOGREL BMS**

#### **Tieħux Clopidogrel BMS:**

- Jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għall-clopidogrel jew sustanzi oħra ta' Clopidogrel BMS;
- Jekk tbatu minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada gewwa l-moħħ;
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tghodd ghalik, jew jekk ghandek xi dubju, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu clopidogrel.

#### **Oqghod attent hafna b' Clopidogrel BMS :**

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu clopidogrel:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bhal:
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulcera fl-istonku)
  - mard fid-demem li jwassal ghal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew gogi 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'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk qieghed/qieghda tiehu xi tip ta' medicina ohra (ara 'Meta tiehu medicini ohra').
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.

Waqt li qieghed/qieghda tiehu clopidogrel:

- Ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk ghandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Ghandek ukoll tghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tizviluppa kundizzjoni medika li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jidher bhal tikek homor irqaq, flimkien ma' jew minghajr gheja kbira mhux spjegata, konfuzjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demem jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw ic-capep tad-demem. Ghal qtugh u feriti zghar ez. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx ghalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demem li hiereg jinkwetak, ghandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- It-tabib tieghek jista' jordnalek testijiet tad-demem.
- Ghandek tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tinnota xi effett mhux mixtieq li mhux innizzel fis-sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU' ta' dan il-fuljett jew jekk tinnota effett mhux mixtieq li qieghed jiggrava.

Clopidogrel m'ghandux jinghata lit-tfal jew lill-adolexxenti.

#### **Meta tiehu medicini ohra:**

Xi medicini ohra jistghu jeffettwaw l-użu ta' clopidogrel u vice-versa.

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi medicini ohra, anki dawk minghajr ricetta.

L-użu ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-halq (medicini li jraququ d-demem) flimkien ma' clopidogrel mhux irrakkomandat.

Ghandek specifkament tghid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu xi prodott medicinali li huwa anti-infjammatorju li mhux steroid, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-gogi, jew jekk qed tiehu l-eparina jew xi medicina ohra użata biex traqqaq id-demem, jew jekk tiehu inibitur tal-pompa protonika (ez. omeprazole) ghat-taqlib tal-istonku.

Jekk hassejt uġiġh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attack tal-qalb), jista' jinghatalek Clopidogrel BMS flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna medicini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'ghandux johloq problema , iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn ghandu jiġi diskuss mat-tabib tieghek.

#### **Meta tiehu Clopidogrel BMS ma' l-ikel jew ix-xorb**

Clopidogrel BMS jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajru.

## **Tqala u treddigh**

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

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

Waqt li qiegħed tiehu Clopidogrel BMS, għandek tikkonsulta mat-tabib tieghek dwar it-treddigh tat-tarbija.

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

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

## **Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Clopidogrel BMS**

Clopidogrel BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor (e.ż. lactose), ikkuntatja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

Clopidogrel BMS fih ukoll il-castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

## **3. KIF GħANDEK TIEHU CLOPIDOGREL BMS**

Dejjem għandek tiehu Clopidogrel BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

Għandek tiehu clopidogrel sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

### **Jekk tiehu Clopidogrel BMS aktar milli suppost:**

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-egreb sptar minhabba r-riskju oġġla ta' fsada.

### **Jekk tinsa tiehu Clopidogrel BMS:**

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' clopidogrel, 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 BMS għal aktar minn 12-il siegħa, sempliciment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt tiehu.

Għall-pakketti ta' 7, 14, 28 u 84 pilloli, tista' tiċċekkja l-gurnata li fiha hadt l-aħħar il-pillola ta' clopidogrel billi tirreferi għall-kalendarju stampat fuq il-folja.

### **Meta tieqaf tiehu Clopidogrel BMS:**

Twaqqaf il-kura. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf il-kura.

Jekk għandek 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 BMS jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

##### **Gharraf lit-tabib tieghek minnufih jekk:**

- jitlaghlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi cellulati tad-demmm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taht il-gilda bhala tikek homor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b' Clopidogrel BMS ').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-gilda bhal raxxijiet u hakk, infafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

**L-izjed effett sekondarju komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) irrappurtat b' clopidogrel hija l-fsada.** Din tista' ssehh bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-gilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru zghir ta' kazijiet ohra gew irrappurtati fsada fl-ghajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-gogi.

##### **Jekk tbatu minn fsada ghal perijodu twil waqt li qed tiehu Clopidogrel BMS**

Jekk taqta' x'imkien jew twegga', id-demmm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif tahtem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw ic-capep tad-demmm. Ghal qtugh u feriti zghar ez. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx ghalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hiereg jinkwetak, ghandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b' Clopidogrel BMS ').

##### **Effetti sekondarji ohra li gew irrappurtati b' clopidogrel huma:**

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100): Dijarea, ughigh addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000): Ughigh ta' ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass zejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirzih.

Effetti sekondarji rari (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000): Vertigo.

Effetti sekondarji rari hafna (jaffettwaw anqas minn pazjent 1 minn kull 10,000): Suffejra; ughigh addominali qawwi flimkien ma' jew minghajr ughigh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-soghla; reazzjonijiet allergici generalizzati; nefha fil-halq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; infjammazzjoni tal-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressure tad-demmm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ughigh fil-gogi; ughigh muskolari; tibdiliet fil-mod ta' kif jinteghmu l-affarijiet.

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

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### 5. KIF TAHZEN CLOPIDOGREL BMS

Zommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tuzax clopidogrel wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il- kaxxa few fuq il-folja.

Irreferi fuq il-kaxxa ghall-kundizzjonijiet ta' kif jinhasen.

Jekk Clopidogrel BMS huwa fornut go folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, ahzen f'temperatura taht 30°C.

Jekk Clopidogrel BMS huwa fornut go folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din Din il-medicina m'ghandhiex bzonn hazna speċjali.

Tużax Clopidogrel BMS jekk tinnota xi sinjali visibli ta' deterjorament.

Il-medicini m'ghandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagg jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghandekx bzonn. Dawn il-mizuri jghinu ghal protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Clopidogrel BMS

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

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), castor oil idrogenat, microcrystalline cellulose, macrogol 6000 u hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa fil-qalba tal-pillola, u lactose (iz-zokkor li jinsab fil-halib), hypromellose (E464), triacetin (E1518), iron oxide ahmar (E172), titanium dioxide (E171), u carnauba wax fir-rita tal-pillola.

### Id-dehra ta' Clopidogrel BMS u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Clopidogrel BMS 75-mg huma tondi, konvessi miż-żewg naħat, ta' kulur roża, pilloli miksija b'rita bin-numru '75' imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru '1171' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Clopidogrel BMS huwa fornut f'kaxex tal-kartun li fihom 7, 14, 28, 30, 84, 90 u 100 pilloli go folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew go folji magħmulin kollha mill-aluminju, jew 50x1 pilloli f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew f'folji mtaqqbin b'doza waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jkunu ghal skop kummerċjali.

### Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

Manifattur:

Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franza  
u/jew  
Sanofi-Synthelabo Limited,  
Edgefield Avenue, Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - UK, Renju Unit  
u/jew  
Sanofi Winthrop Industrie  
6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

Belgique/België/Belgien  
Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg  
Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +420 221 016 111

Malta  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark  
Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland  
Bristol-Myers Squibb BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland  
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge  
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft  
Tel: +372 6827 400

Österreich  
Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα  
Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska  
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 5796666

España  
Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

France  
Bristol-Myers Squibb Sarl  
Tél: + 33 (0)810 410 500

România  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

Italia  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland  
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος  
Ακησ Παναγιωτου & Υιοσ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige  
Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 5 2790 762

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati



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

### Clopidogrel BMS 300 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'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, 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 BMS u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Clopidogrel BMS
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel BMS
4. Effetti sekondarju li jista' jkollu
5. Kif taħzen Clopidogrel BMS
6. Aktar tagħrif

### 1. X'INHU CLOPIDOGREL BMS U GHALXIEX JINTUŻA

Clopidogrel BMS jifforma parti minn grupp ta' mediċini msejja prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet zghar hafna fid-dem, iżghar miċ-ċelluli ħomor jew bojod tad-dem, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-dem. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-dem (proċess imsejjaħ trombozi).

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

Inghatajt Clopidogrel BMS biex inaqqas ir-riskju ta' ċapep 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, jew
- Kellek uġiħ 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 djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-dem tigi restawrata.. Inti trid tinghata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġiħ u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).

### 2. QABEL MA TIEHU CLOPIDOGREL BMS

#### Tihux Clopidogrel BMS:

- Jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għall-clopidogrel jew sustanzi oħra ta' Clopidogrel BMS;
- Jekk tbatu minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada gewwa l-moħħ;
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tgħodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu clopidogrel.

### **Oqghod attent hafna b' Clopidogrel:**

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu clopidogrel:

- 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-ahhar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'mohhok (puplesija iskemika)
- jekk qieghed/qieghda tiehu xi tip ta' medicina ohra (ara 'Meta tiehu medicini ohra').
- jekk tbatu minn mard tal-kliwi jew tal-fwied.

Waqt li qieghed/qieghda tiehu clopidogrel:

- Ghandek tghid lit-tabib tieghek jekk ghandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Ghandek ukoll tghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tizviluppa kundizzjoni medika li tinkludi deni u tbengil taht il-ġilda li jidher bhal tikek honor irqaq, flimkien ma' jew minghajr 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 tahtem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw ic-capep tad-demmm. Ghal qtugh u feriti zghar ez. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx ghalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hiereg jinkwetak, ghandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- It-tabib tieghek jista' jordnalek testijiet tad-demmm.
- Ghandek tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tinnota xi effett mhux mixtieq li mhux immizzel fis-sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU' ta' dan il-fuljett jew jekk tinnota effett mhux mixtieq li qieghed jiggrava.

Clopidogrel m'ghandux jinghata lit-tfal jew lill-adolexxenti.

### **Meta tiehu medicini ohra:**

Xi medicini ohra jistghu jeffettwaw l-uzu ta' clopidogrel u vice-versa.

Jekk joghg'bok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww minghajr ricetta.

L-uzu ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm li jittiehdu mill-halq (medicini li jraqu d-demmm) flimkien ma' clopidogrel mhux irrakkomandat.

Ghandek specifikkament tghid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu xi prodott medicinali li huwa anti-infjammatorju li mhux steroid, normalment uzat biex jigi ittrattat l-ugigh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi, jew jekk qed tiehu l-eparina, jew xi medicina ohra uzata biex traqqaq id-demmm, jew jekk tiehu inibitur tal-pompa protonika (ez. omeprazole) ghat-taqlib tal-istonku.

Jekk hassejt ugigh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attack tal-qalb), jista' jinghatalek Clopidogrel BMS flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna medicini uzati biex itaffu l-ugigh u jnaqqsu d-deni. L-uzu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegha) ġeneralment m'ghandux johloq problema, izda l-uzu fit-tul f'cirkostanzi ohrajn ghandu jigi diskuss mat-tabib tieghek.

### **Meta tiehu Clopidogrel BMS ma' l-ikel jew ix-xorb**

Clopidogrel BMS jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajru.

### **Tqala u treddigh**

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

Qabel ma tibda tiehu clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk tohroġ tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel BMS, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tiħux clopidogrel fit-tqala.

Waqt li qiegħed tiehu Clopidogrel BMS, 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 m'għandux jaffettwa is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

#### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Clopidogrel BMS**

Clopidogrel BMS fih il-lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor (e.ż. lactose), ikkuntatja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Clopidogrel BMS fih ukoll il-castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

### **3. KIF GHANDEK TIEHU CLOPIDOGREL BMS**

Dejjem għandek tiehu Clopidogrel BMS skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

Għandek tiehu clopidogrel sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

#### **Jekk tiehu Clopidogrel BMS aktar milli suppost:**

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

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

### **4. EFFETTI SEKONJARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina ohra, Clopidogrel BMS jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

#### **Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:**

- jitlegħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demem.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taht il-gilda bhala tikek homor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b' Clopidogrel BMS ').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-gilda bhal raxxijiet u hakk, infafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

**L-izjed effett komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) irrappurtat b' Clopidogrel BMS hija l-fsada.** Din tista' ssehh bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-gilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru zghir ta' kazijiet ohra gew irrappurtati fsada fl-ghajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-gogi.

### **Jekk tbatu minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiegħu clopidogrel**

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demm 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-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemm għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Ogħhod attent hafna b' Clopidogrel BMS').

### **Effetti oħra li ġew irrappurtati b' clopidogrel huma:**

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100): Dijarea, ugiġħ addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000): Ugiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, hukk, sturdament, sensazzjoni ta' tnefnim u tirziħ.

Effetti sekondarji rari (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000): Vertigo.

Effetti sekondarji rari hafna (jaffettwaw anqas minn pazjent 1 minn kull 10,000): Suffejra; ugiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr ugiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati; nefha fil-halq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; infjammazzjoni tal-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ugiġħ fil-ġogi; ugiġħ muskolari; fil-mod ta' kif jintegħmu l-affarijiet.

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

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

## **5. KIF TAĦŻEN CLOPIDOGREL BMS**

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhrix mit-tfal.

Tużax clopidogrel wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa jew fuq il-folja.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax clopidogrel jekk tinnota xi sinjali visibli ta' deterjorament.

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

## **6. AKTAR TAGHRIF**

### **X'fih Clopidogrel BMS**

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 300 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate).

Is-sustanzi l-oħra huma mannitol (E421), castor oil idroġenat, microcrystalline cellulose, macrogol 6000 u hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, fil-qalba tal-pillola u lactose (iz-zokkor li jinsab fil-halib), hypromellose (E464), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172), titanium dioxide (E171), u carnauba wax fir-rita tal-pillola.

### **Id-dehra ta' Clopidogrel BMS u l-kontenuti tal-pakkett**

Il-pilloli miksiya b'rita ta' Clopidogrel BMS 300 mg huma oblungi, ta' kulur roża, pilloli miksiya b'rita bin-numru '300' imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru '1332' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Clopidogrel BMS huwa fornut f'kaxex tal-kartun li fihom 4x1, 30x1 u 100x1 pilloli go folji mtaqqbin ta' doza wahda maghmulin kollha kemm huma mill-aluminju. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jkunu ghal skop kummerċjali.

**Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Ir-Renju Unit

Manifattur:  
Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franza

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok, ikkuntattja lir-rapprezentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq.

Belgique/België/Belgien  
Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg  
Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: +420 221 016 111

Malta  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark  
Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland  
Bristol-Myers Squibb BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland  
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge  
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft  
Tel: +372 6827 400

Österreich  
Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα  
Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska  
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 5796666

España  
Bristol-Myers Squibb, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal  
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

France  
Bristol-Myers Squibb Sarl  
Tél: + 33 (0)810 410 500

România  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

Ireland  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika  
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

Italia  
Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland  
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος  
Ακησ Παναγιωτου & Υιοσ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige  
Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 371 750 21 85

United Kingdom  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva  
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +370 5 2790 762

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>