

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Krka 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża tondu u f'it imbuzzata.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel huwa indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn f'it jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali.
- Pazjenti adulti 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-medicini u eliġibbli għat-terapija trombolitika.

Il-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi f'fibrillazzjoni atrijali

F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali li għallinqas għandhom fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari u li ma jistgħux jieħdu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) u li għandhom riskju baxx ta' fsada, clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi li jinkludu l-attakk ta' puplesija.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

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

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'doza waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u titkompli b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi oġhla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doza 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 jingħata bħala doża wahda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla 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).

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, clopidogrel għandu jingħata bħala doża wahda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) għandu jinbeda u jitkompla jittiehed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1)

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doża doppja.
- Popolazzjoni pedjatrika.
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minħabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
- Indeboliment renali.
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatikumoderat li jista' jkollhom dijateži emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minħabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar iehor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trauma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li jinkludi emorraġija mohbija, speċjalment fl-ewwel ġimgħat ta' trattament u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-għoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlets huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurġija. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tiġi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittiehed xi prodott

medicinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidogrel (wahdu jew flimkien ma' ASA) l-emorraġija tista' ddum aktar mis-soltu biex tiegħu, u għandhom jirraportaw kull emorraġija mhux tas-soltu (jew fis-sit jew it-tul taż-żmien) lit-tabib tagħhom.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet rapportata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenija u anemija emolitika mikroaŋġjopatika marbuta ma' każijiet newroloġiċi, jew problemi fit-thaddim tajjeb tal-kliwi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plażmaferezi.

Emofilja akwizita

Ġiet irrapportata l-emofilja akwizita wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ikkonfermati u iżolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attiv (aPTT) bi fsada jew mingħajr, wieħed għandu jikkonsidra l-emofilja akwizita. Pazjenti b'dijanjozi kkonfermati ta' emofilja akwizita għandhom jiġu mmanigġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija iskemika reċenti

Minħabba nuqqas ta' tagħrif, clopidogrel ma jistax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem ta' puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 (CYP2C19)

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

Peress li parti mill-metaboliżmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu tal-prodotti medicinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġu skoragġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Sustrati ta' CYP2C8

Kawtela hija meħtieġa f'pazjenti kkurati fl-istess hin bi clopidogrel u prodotti medicinali sustrati ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba li ġiet irrapportata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, aŋġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoġiċi bħal tromboċitopenija u newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoġiċa għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

L-esperjenza hija limitata f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom predispożizzjoni għal emorraġiji. Għalhekk, Clopidogrel għandu jintuza b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti medicinali associati mar-riskju ta' fsada: Hemm zieda fir-riskju ta' fsada minhabba l-potenzjal ta' effetti addizzjonali. It-tehid fl-istess hin ta' prodotti medicinali associati mar-riskju ta' fsada ghandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorragija (ara sezzjoni 4.4). Ghalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rcevev terapija ghat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel ghandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li jircievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa flimkien mal-prodott medicinali (ara sezzjoni 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni li ssir permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn collagen. Madankollu, meta ittiehid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum ghal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorragija li sehħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal ghal riskju akbar ta' emorragija. Ghalhekk, meta jittiehdu flimkien dan ghandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa perijodu ta' sena (ara sezzjoni 5.1).

Heparin: fi studju kliniku li sar fuq persuni b'saħħithom, ma kienx hemm bzonn bidla fid-doza 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 tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oghla ta' emorragija. Ghalhekk l-użu flimkien ghandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitici: is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitici speċifiċi tal-fibrini u mhux fribrini u heparins giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza ta' emorragija klinikament sinifikanti kienet simili ghal dik osservata meta sustanzi trombolitici u heparin jingħataw ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar fuq voluntiera f'saħħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien žid l-emorragija mohbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorragija gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs: peress li l-SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-plejtlits u jżidu r-riskju ta' fsada, it-tehid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel ghandu jsir b'kawtela.

Terapija ohra mehuda fl-istess hin:

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti medicinali li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw flivelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija inċerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkometanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 ghandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Prodotti medicinali li huma inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 jinkludu, per eżempju, omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine u efavirenz.

Inibituri tal-Pompa Protonika (Proton Pump Inhibitors, PPI):

Omeprazole (80 mg) mogħti darba kuljum jew fl-istess hin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-tehid taż-żewġ mediċini naqqas l-espożizzjoni tal-metabolit attiv b'45 % (id-doża ta' kkarar) u

b'40 % (id-doża ta' manteniment). It-tnaqqis kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 39 % (id-doża ta' kkargar) u ta' 21 % (id-doża ta' manteniment) fl-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

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

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

Waqt kura fl-istess ħin b' pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b' tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits b'15 % u b'11 % rispettivament.

Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H2 jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-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, jew oestrogen.

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : Ġie muri f' volontiera b' saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide giet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b' kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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 ħin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-koleġju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

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

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

Treddiġh

Mhux magħruf jekk clopidogrel jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel jiġi eliminat fil-ħalib tal-omm. Bħala miżura prekawzjonarja, it-treddigh m'għandux jitkompla waqt it-trattament b'Clopidogrel Krka.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrISPETTIVAMENT mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht. 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 irrapportata kienet fl-ewwel xahar tal-kura.

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

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'clopidogrel miżjud ma' 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. 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 miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm zieda totali ta' fsada fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA kontra l-grupp ta' placebo miżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura 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-żewġ gruppi.

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiż-żewġ gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabet barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp placebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rISPETTIVAMENT). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal għall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp placebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rISPETTIVAMENT).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li seħħew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew rapportati b'mod spontaneju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hi definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika ta' l-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, esinofilja	Newtropsenja, li jinkludi newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranulocitosi, tromboċitopenija severa, emofilja A akwizita, granulocitopenija, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn sero barrani, reazzjonijiet anafilattojdi. Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorragija intrakranjali (għew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġini	

Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, Emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorraġija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorraġija pulmonari), bronkospazmu, pneumonite interstizjali, pulmonite eosinofilika
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, hakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bulloza (nekroliżi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), angjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skeletrali, tat-tessut konnettiv u fl-ġhadam				Emorraġija muskolu-skeletriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorraġija fis-sit tat-titqib			Deni

Investigazzjonijiet		Il-hin biex jaqgħad id-demmi imtawwal, l-għadd ta' newtrofili mnaqqas, l-għadd ta' plejtleta imnaqqas		
---------------------	--	---	--	--

* Informazzjoni li għandha x'taqsam ma' clopidogrel b'frekwenza "mhux magħrufa".

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' clopidogrel tista' twassal għal żieda fil-perijodu ta' emorraġija u sessegwentement kumplikazzjonijiet marbuta mal-emorraġija. Terapija xierqa għandha tiġi kkonidrata jekk emorraġija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfużjoni ta' plejtlets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Billi l-metabolit attiv jiġi ffurmat minn enzimi CYP450, li wħud minnhom huma polimorfiċi jew sugġetti għall-inibizzjoni minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adekwata ta' plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Doži ripetuti ta' 75 mg kuljum iproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-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 ta' emorraġija reġġu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, ġeneralment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'5 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT u

ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

Infart mijokardjali riċenti (MI), puplesija riċenti jew mard periferali stabbilit tal-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombosi li ntweriet permezz ta' infart mijokardjali riċenti (<35 jum), puplesija iskemika riċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali (peripheral arterial disease (PAD)). Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp tal-infart mijokardijaku, il-maġġoranza tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

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

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-akbar (fejn intlaħqet rilevanza statistika b' $p=0.003$) f'pazjenti li ddaħħlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR=23.7 %; CI: 8.9 sa 36.2) u aktar dgħajjef (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3 %; CI: -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F'pazjenti li ddaħħlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku riċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas inferjuri, 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 skont l-età ssuġġerit li s-siwi ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom aktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤75 sena.

Peress li 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 kundizzjonijiet kwalifikanti differenti humiex vera jew b'kombinazzjoni.

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 ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' ugiġħ fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħħlu 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-oghla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) jew il-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess ħin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess ħin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija 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' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi 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 gie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergghu jiddaħhlu l-isptar għall-aġina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. aġina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analiżi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għatt-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi 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 terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fit-tul (bħall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi, imblokkaturi tar-riċetturi beta, u inibituri ta' ACE). L-effikaċja ta' clopidogrel kienet osservata b'mod indipendenti mid-doża ta' ASA (75-325 mg darba kuljum).

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tinghata 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-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitiki (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-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-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) jew il-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 jġgri infart iehor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitiki.

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 few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitiki jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f' ACS (acute coronary syndrome –sindromu koronarju akut)

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f' ACS giet evalwata f'żewġ studji mhallsin mill-investigatur u magħmula b'mod arbitrarju (ISS *investigator-sponsored studies* -TOPIC u TROPICAL-ACS – b'taġħrif dwar ir-rizultat kliniku.

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemici rikorrenti (li jinkludu trombozi akuta u subakuta minhabba stent (ST- *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS giet osservata fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* wera żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li sehhew l-aktar fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l'avvenimenti ta' fsada waqt li tinzamm l-effikaċja.

TOPIC (L-Aħjar Żmien għall-Inibizzjoni tal-Plejtliets wara sindromu Koronarju akut- Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Din il-prova open-label u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta' PCI. Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtliets permezz ta' żewġ sustanzi (DAPT -*de-escalated dual antiplatelet therapy*)) jew ikompli l-iskeda ta' dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'STEMI jew NSTEMI jew angina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaż-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaż-żewġ gruppi.

Ir-rizultat primarju, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 f'sena wara ACS, sehh f'43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil ($p < 0.01$). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-izjed minhabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada mingħajr ma giet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemici ($p = 0.36$), waqt li BARC ≥ 2 episodji ta' fsada sehh b'mod anqas frekwenti fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (4.0%) kontra 14.9% fil-grupp DAPT ta' mingħajr bidla ($p < 0.01$). Avvenimenti ta' fsada definiti bhala kollha BARC sehhew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil ($p < 0.01$).

TROPICAL-ACS (L-Ittestjar tas-Sensibilità għall-Inibizzjoni tal-Plejtliets fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejtliets għal Sindromi Koronarji Akuti- Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes)

Din il-prova magħmula b'mod arbitrarju u *open-label* kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pożittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħażlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-14) (n=1309), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Ġranet 8-14) (n=1309), flimkien ma' ASA (<100 mg/ġurnata). F'Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejtliets (PFT -*platelet function testing*). Il-pazjenti li kienu fuq prasugrel biss komplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

Lill-pazjenti li kellhom it-tnaqqis fil-qawwa saritilhom l-ittestjar tal-livell għoli ta' reattività tal-plejtliets (HPR - high platelet reactivity). Jekk l-HPR ≥ 46 unità, il-pazjenti reġġu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/ġ għal 11.5 xhur; jekk l-HPR < 46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/ġ għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-fergħa tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew segwiti għal sena.

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorità – Hamsa u disghin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri=0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri =0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll (p=0.23)). L-inċidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll (p=0.14).

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudju ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom għallinqas fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kapaci jirċievu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (bħal warfarin). L-istudju ACTIVE-A kellu pazjenti li ma setgħux jirċievu t-terapija VKA jew għax ma kienx possibbli jew għax ma riedux jirċievu l-kura.

L-istudju ACTIVE-W wera li l-kura bil-medicini kontra l-vitamina K kienet aktar effiċjenti milli b'clopidogrel u ASA.

L-istudju ACTIVE-A (N=7,554), kien wieħed ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul f'postijiet varji, *double-blind* u *randomized* u li qabbel clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) ma' plaċebo + ASA (N=3,782). Id-doża rrakkomandata ta' ASA kienet ta' 75 sa 100 mg/day. Il-pazjenti ġew ikkurati sa 5 snin.

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ≥ 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklu tax-xellug < 45 %; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (margni ta' 0-6).

Il-kriterji prinċipali sabiex pazjent ikun eskluż kienu mard minn ulċera peptika ddokumentata f'dawn l-aħħar 6 xhur; emorraġija intracerebrali preċedenti; tromboċitopenja sinifikanti (għadd tal-pletlits $< 50 \times 10^9/l$); il-bżonn ta' clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal xi wieħed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebghin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaci jieħdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapacità li joqgħodu għall-monitorġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġgħu rashom jew xi riskju speċifiku ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċizjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jieħu l-VKA.

Mill-pazjenti kollha, 41.8 % kienu nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6 % tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Kien hemm 23.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievi l-antiarritmici, 52.1 % l-beta-blokkanti, 54.6 % l-inibituri ACE u 25.4 % l-istatins.

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-indikatur ewlieni (iż-żmien sakemm isseħħ l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b'clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; p=0.013), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħħew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; p=0.00001).

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wieħed u ieħor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħħew bejn wieħed u ieħor 45 minuta wara d-dożaġġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skond l-eskrezzjoni fl-urina ta' metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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-idroliżi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkolazzjoni), 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. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

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

Farmakogenetika

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

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

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajf), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b'IPA medja (5 μM ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dgħajfa rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

F'dawn il-popolazzjonijiet speċjali, il-farmakokinetika tal-metabolit attiv ta' clopidogrel mhijiex 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-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil fil-hin tad-dmija kien simili għal dak osservat f'persuni f'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

Wara dozi ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-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'metaboliżmu intermedju u dgħajjef 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Waqt studji mhux kliniċi fil-firien u l-babwini, l-aktar effetti frekwenti osservati kienu bidliet fil-fwied. Dawn seħħew f'dozi li jirrapreżentaw mill-inqas 25 darba l-espozizzjoni osservata fil-bniedem li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma ġiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied li kienu jingħataw clopidogrel fid-doża terapewtika fil-bniedem.

F'dozi għoljin hafna, giet irrapurtata tollerabilità baxxa fl-istonku (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 ġimgħa lil ġrieden u 104 ġimgħa lil firien meta ngħataw dozi sa 77 mg/kg kuljum (li jirrapreżenta tal-anqas 25 darba l-espozizzjoni osservata fil-bniedem li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum).

Clopidogrel ġie ttestjat fuq firxa ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma wriex attività tossika fuq il-ġeni. Clopidogrel ntwera li ma 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 ingħata lil firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien zgħir fl-izbilupp ta' trabi. Studji farmakokinetiċi speċifiċi li saru b'clopidogrel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jiġu eliminati fil-halib. Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż effett dirett (fit-tossicità), jew effett indirett (ma jintgħemix tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline

Colloidal anhydrous silica

Crospovidone (tip A)

Macrogol 6000
Żejt ir-riġnu idroġenat

Il-kisja:

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Talc
Macrogol 3000

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

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

Folji ta' OPA/AL/PVC-Al li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 u 120 pillola miksija b'rita fil-kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/556/001
14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/002
28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/003
30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/004
50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/005
56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/006
60 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/010
84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/007
90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/008
100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/009
112-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/012
120 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/011

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Settembru 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven,
Il-Ġermanja

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Krka 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

50 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/556/001
14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/002
28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/003
30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/004
50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/005
56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/006
60 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/010
84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/007
90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/008
100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/009
112-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/012
120 pillola miksija b'rita: EU/1/09/556/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Krka 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Krka 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Krka 75 mg pilloli miksija b'rita Clopidogrel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Clopidogrel Krka u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Krka
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Krka
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Clopidogrel Krka
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Clopidogrel Krka u għalxiex jintuza

Clopidogrel Krka fih clopidogrel u jiffirma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet zghar hafna fid-dem, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-dem. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibilitajiet li jiffurmaw ċapep tad-dem (proċess imsejjaħ trombozi).

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

Inghatajt Clopidogrel Krka 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 ugiġh sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-ttrattament 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 tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuza biex ittaffi l-ugigh u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- Għandek il-qalb li qiegħda thabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjaħ 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-dem u ma jhallux capep tad-dem li digà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Clopidogrel Krka u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Krka u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada magħgura.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Krka

Tihux Clopidogrel Krka

- Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek kundizzjoni oħra li attwalment qed tikkagina emorraġija bħal ulcera fl-istonku jew fsada fil-moħħ.
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wiehed minn dawn japplika għalik, jew jekk m'intix żgur, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Clopidogrel Krka.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi waħda minn dawn is-sitwazzjonijiet msemmija hawn isfel tapplika għalik, inti għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu Clopidogrel Krka:

- tinsab f'riskju oghla ta' emorraġija bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (bħalma hi ulcera fl-istonku)
 - disturb fid-demem li jpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (emorraġija ġo kull tessut, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - riċentement kellek ferriment serju;
 - riċentement kellek intervent kirurgiku;
 - ser ikollok xi intervent kirurgiku (li jinkludi wkoll kirugija dentali) fis-sebat ijiem li jmiss.
- jekk kellek xi embolu f'arterja ta' moħħok (puplesija iskemika) li seħhet fl-aħħar 7 ijiem
- jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel Krka:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurgiku (anke jekk ikun dentali) ipplanat
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Trombocitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jidher bħala dbabar żgħar ħomor, b'gheja sfinita spjegabbli jew mhix spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- Jekk taqta' jew twegga' lilek innifsek, jista' jkun li l-fsada ddum aktar mis-soltu biex tieqaf. Dan hu marbut mal-mod kif taħdem il-medicina tiegħek peress li tevita li jiffurmaw emboli tad-demem. Għal qtugħ minuri u ferrimenti eż. meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan ġeneralment mhux ta' thassib. Madankollu, jekk inti mħasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jordna testijiet tad-demem

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lit-tfal għax ma taħdimx.

Medicini oħra u Clopidogrel Krka

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra, anki daww mingħajr riċetta.

Xi medicini jistgħu jinfluenzaw kif jaħdem Clopidogrel Krka jew viċi versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-halq, medicini li jraqu d-demem,
 - medicina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġigh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
 - heparin jew xi medicina oħra li tinjetta biex traqqaq id-demem,
 - ticlopidine, sustanzi oħra kontra l-plejtlets,
 - inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), medicini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, medicini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- carbamazepine, medicini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,

- efavirenz, medicina ghat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- moclobemide, medicina ghat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, medicina ghat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, medicina ghat-trattament tal-kancer.

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

Clopidogrel Krka ma' ikel u xorb

Clopidogrel Krka jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tiħux din il-medicina waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tieħu Clopidogrel Krka, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Clopidogrel Krka, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux clopidogrel waqt it-tqala.

M' għandekx tredda' waqt li qiegħda tuża din il-medicina.

Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda tahseb biex tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel Krka x' aktarx ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel Krka

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejja li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' (il-qalb li qiegħda thabbat b' mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75mg ta' Clopidogrel Krka kuljum, meħuda mill-halq b' tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess hin kull gurnata.

Jekk kellek ugigh sever f' sidrek (angina instabbli jew attack tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Krka (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Krka kuljum kif imsemmi hawn fuq.

Għandek tieħu Clopidogrel Krka sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-ricetta.

Jekk tieħu Clopidogrel Krka aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar minhabba r-riskju ogħla ta' fsada.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel Krka

Jekk tinsa tieħu doża ta' Clopidogrel Krka, imma tiftakar fi zmien 12-il siegħa mid-doża dwar dan, hu l-pillola minnufih imbaggħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tieħu d-doża ta' Clopidogrel Krka, imma ma tiftakarx fi zmien 12-il siegħa dwar dan, tieħux id-doża li jkun missek hadt imbaggħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu. M' għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel Krka

M'għandekx twaqqaf it-trattament **minghajr ma jgħidlek it-tabib tiegħek**. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar qabel ma tieqaf teħodhom.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jekk ikollok:

- Deni, sinjali ta' infezzjoni jew gheja estrema. Dawn jistgħu jkunu dovuti għal xi tnaqqis fil-livelli ta' ċelluli tad-demem tiegħek.
- Sinjali ta' problemi fil-fwied bħal sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn (suffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċjat ma' emorraġija li tidher taħt il-ġilda bħala marki rqaq ħomor u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet).
- Nefha fil-ħalq jew disturbu fil-ġilda bħal raxx, ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allerġika.

L-aktar effett sekondarju komuni hu l-emorraġija.

Emorraġija tista' sseħh bħala emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbengil, ematoma (ġeneralment fsada jew tbengil taħt il-ġilda), l-immieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorraġija fl-ġhajn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

Jekk tesperjenza emorraġija fuq tul ta' żmien meta tiehu Clopidogrel Krka

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demem jieħu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf joħroġ. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tiegħek taħdem. Għal qtugħ żgħir u ferrimenti (eż. qtugħ ta' meta tqaxxar) m'għandekx tinkwieta. Madankollu, jekk għandek xi dubju, l-emorraġija ssir serja jew jekk ikollok emorraġija f'partijiet mhux mistennija ta' ġismek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

Dijarea, uġiġh addominali, indigestjoni jew uġiġh fl-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

Uġiġh ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligh, stitikezza, hafna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim u tirżiħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):

Vertiġo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):

Suffejra, uġiġh addominali qawwi flimkien ma' jew minghajr uġiġh fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tieħu n-nifs assoċjati ma' tharħir; reazzjonijiet allerġiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħazin), nefha fil-ħalq, nfafet fuq il-ġilda; allerġiji fuq il-ġilda; uġiġh fil-ħalq (stomatite) tnaqqis fil-pressjoni tad-demem; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġh tal-ġhadam; uġiġh muskolari, tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

Effetti sekondarji b'frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'uġiġh fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demem.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek ser jidentifika bidliet fid-demm jew ir-rizultati tal-awrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Clopidogrel Krka

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, il-flixkun jew fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Clopidogrel Krka:

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-ohra fil-qalba tal-pillola huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (tip A), macrogol 6000, żejt ir-riġnu idroġenat u polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), talc and macrogol 3000 fil-kisi tal-pillola.

Kif jidher Clopidogrel Krka u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża f'għamla tonda u daqsxejn imbuzzata.

Kaxxi disponibbli f'7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112 u 120 pillola miksija b'rita go folji. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

I-Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ.: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

KRKA UK Ltd.

Tel: + 44 (0) 207 400 3352

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.