

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 13 mg ta' żejt ir-rigħnu idroġenat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża tondi u bikonvessa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel hu indikat f':

- Pazjenti adulti 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 tal-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li jbatu minn sindrome koronarju akut:
 - Żieda f' sindrome koronarju akut b' segment mhux ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku non-Q-wave), inklużi pazjenti li jkunu fi proċess li titpoġġielhom stent wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Żieda f' infart mijokardijaku akut b' segment ST, flimkien ma' ASA f' pazjenti kkurati medikament eligibbli għal terapija trombolitika.

F'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' Attakk Iskemiku Momentanju (TIA-transient ischaemic attack) jew Puplesija Iskemika minuri (IS-Ischaemic stroke)

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

- Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA (punteġġ ABCD² ≥ 4) jew ta' IS minuri (NIHSS² ≤ 3) fi żmien 24 siegħa mill-avveniment jew ta' TIA jew ta' IS.

Prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi f'fibrillazzjoni atrijali

F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali li jkollhom mill-inqas fattur wiehed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari, mhumiex adattati għal kura b'antagonisti ta' Vitamina K (VKA), u li għandhom riskju baxx ta' ħruġ ta' demm, clopidogrel hu indikat flimkien ma' ASA għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi, li jinkludu puplesija.

Għal aktar tagħrif jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1

¹ Età, Pressjoni tad-demm, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

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

F'pazjenti li jbatu minn sindrome koronarju akut:

- Żieda f'sindrome koronarju akut b'segment mhux ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku non-Q-wave): kura bi clopidogrel għandha tinbada b'doza waħda għolja tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg. Doza qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti < 75 sena t'età meta jkun hemm il-ħsieb ta' intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (ma' acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi oġhla ta' ASA ġew assoċjati ma' riskju oġhla ta' ħruġ ta' demm, hu rakkomandat li d-doza ta' ASA ma tkunx oġhla minn 100 mg. L-aħjar tul ta' kura ma ġiex stabbilit formalment. Dejta minn prova kliniċi tappoġġja l-użu għal sa 12-il xahar, u l-benefiċċju massimu ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Żieda f'infart mijokardijaku akut b'segment ST: clopidogrel għandu jingħata bhala doza waħda kuljum ta' 75 mg li tinbada b'doza għolja tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bi jew mingħajr sustanzi trombolitiċi. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom aktar minn 75 sena, clopidogrel għandu jinbada mingħajr id-doza għolja tal-bidu. Terapija kombinata għandha tinbada kmieni kemm jista' jkun wara li jibdew is-sintomi, u titkompla għal mill-inqas erba' ġimgħat. Il-benefiċċju tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma ġiex studjat f'dan l-isfond (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA jew IS minuri:

Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA (punteġġ ABCD2 ≥ 4) jew IS minuri (NIHSS ≤ 3) għandhom jingħataw doza ta' kkargar ta' clopidogrel 300 mg segwita minn clopidogrel 75 mg darba kuljum u ASA (75 mg - 100 mg darba kuljum). It-trattament b'clopidogrel u ASA għandu jinbada fi żmien 24 siegħa mill-avveniment u jitkompla għal 21 ġurnata segwita minn terapija b'medicina waħda kontra l-plejtlits.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, clopidogrel għandu jingħata bhala doza waħda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg kuljum) għandu jinbada u jitkompla flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1).

Jekk tintesa doza:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-ħin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doza li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza li jmiss fil-ħin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doza 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 tal-fwied moderat li jista' jkollhom dijasteži 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 wiehed mill-eċċipjenti elenkati 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 prekawzzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju ta' emorraġiji u effetti ematoloġiċi mhux mixtieqa, l-għadd ta' ċelluli tad-demem u/jew kull ittestjar iehor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati kull meta waqt it-trattament ikun hemm sintomi kliniċi li jindikaw emorraġiji (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkun qad jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwijin ta' CYP2C19 jew prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' riskju ta' ħruġ ta' demem bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li jinkludi emorraġija moħbija, 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 jittiehdu mill-ħalq 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 mediċinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

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

L-użu tad-doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr l-elevazzjoni tas-segment ST u ≥ 75 sena t'età minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada f'din il-popolazzjoni.

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 mikroangjopatika marbuta ma' każijiet newroloġiċi, jew problemi fit-tħaddim tajjeb tal-kliewi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plazmaferezi.

Emofilija akkwiziżta

Emofilija akkwiziżta ġiet irrappurtata wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ta' Hin ta' Thomboplastin Parzjali (aPTT) attivat iżolat ikkonfermat, bi jew mingħajr ħruġ ta' demem, emofilija akkwiziżta għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti b'dijanjosji kkonfermata ta' emofilija akkwiziżta għandhom jiġu mmaniġġjati u kkurati minn speċjalisti, u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija iskemika reċenti

- *Fil-bidu tat-terapija*
 - F'pazjenti b'IS akut minuri jew b'riskju moderat għal għoli ta' TIA, it-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits (clopidogrel u ASA) għandha tinbeda mhux aktar tard minn 24 siegħa minn meta l-avveniment ikun beda.

- M'hemm ebda tagħrif fir-rigward tal-benefiċċju-riskju għal terminu qasir ta' terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'IS akut minuri jew f'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA b'passat mediku ta' emorraġija intrakranjali (li mhijiex trawmatika).
- F'pazjenti b'IS li mhijiex minuri, il-monoterapija b'clopidogrel għandha tinbeda biss wara l-ewwel 7 ijiem mill-avveniment.
- *Pazjenti b'IS li mhijiex minuri (NIHSS >4)*
Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.1).
- *IS minuri reċenti jew riskju moderat għal għoli ta' TIA f'pazjenti li għalihom l-intervent huwa indikat jew ipplanat*
M'hemm ebda tagħrif li jiddefendi l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'pazjenti li għalihom it-trattament b'endarerektomija karotidarja jew b'trombektomija intravaskulari hija indikata jew f'pazjenti fejn huwa pplanat terapija ta' trombolisi jew antikoagulatorja. It-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: 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-metabolizmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu tal-prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraggut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' CYP2C19 huma mistennija li jwasslu għal żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraggut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtrogenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività 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).

Eċċipjenti

Dan il-prodott fih ukoll iż-żejt tar-rigward idroġenat li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

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

Prodotti mediċinali assoċjati ma' riskju ta' ħruġ ta' demm: Hemm riskju miżjud ta' ħruġ ta' demma minhabba l-effett addittiv potenzjali. L-għoti fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali assoċjati ma' riskju ta' ħruġ ta' demm għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni 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 għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorraġija. Għalhekk, meta jittieħdu flimkien dan għandu 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 bżonn 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' emorraġija. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

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

SSRIs: billi SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-plejtlits u jżidu r-riskju ta' ħruġ ta' demm, l-għoti fl-istess ħin ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

Terapija ohra meħuda fl-istess ħin:

Stimulaturi ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw f'zieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal żieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal żieda fl-inibizzjoni tal-plejtlits, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin ta' stimulatori ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

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

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwijin ta' CYP2C19 jinkludu, pereżempju, omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine, u efavirenz.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

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

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

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

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

Terapija antiretrovirali (ART-anti-retroviral therapy) msahħa:

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapija antiretrovirali msahħin huma f'riskju oġġla ta' avvenimenti vaskulari.

F'xi pazjenti (44 %), ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'prova klinika b'clopidogrel f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir (n=8) jew b'cobicitat (n=1). Kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reggħu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. Għalhekk, f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa, clopidogrel għandu jingħata b'kawtela.

Prodotti mediċinali oħrajn: saru għadd ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien sabiex tiġi mistharrġa l-possibilità 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-tehdid kongunt ma' phenobarbital, jew oestrogen.

Il-farmakokinetiċi ta' digoxin jew theophylline ma g'ewx modifikati bl-amministrazzjoni flimkien ma' clopidogrel. Antaċidi ma mmodifikawx kemm g'ie assorbit clopidogrel.

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : G'ie muri f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide g'iet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehid fl-istess hin 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 aterotrombotiku. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw diversi prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vażodilaturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (li jinkludu l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Bħal ma jiġri ma' inibituri orali oħra ta' P2Y₁₂, it-tehid fl-istess hin ta' agonisti opjodi għandu l-potenzjal li jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel, wisq probabbli minhabba dewmien fl-iżvojtjar gastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrifa. Wiehed għandu jikkunsidra l-użu ta' sustanzi kontra l-plejtlits f'forma parenterali f'pazjenti b'sindromu koronarju akut li jkollhom bżonn it-tehid fl-istess hin ta' morfina jew agonisti opjodi oħra.

Rosuvastatin:

G'ie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' rosuvastatin f'pazjenti b'darbtejn (AUC) u 1.3 darbiet (C_{max}) wara l-għoti ta' doża ta' 300 mg clopidogrel, u b'1.4 darbiet (AUC) mingħajr effett fuq is-C_{max} wara l-għoti ripetut ta' doża ta' 75 mg clopidogrel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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 hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

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

Fertilità

Studji fl-annimali 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 fuq il-hila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'aktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, li kienu jinkludu aktar minn 12,000 pazjent trattati għal sena jew aktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien paragonabbli ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE minkejja l-età, ġeneru sesswali u razza.

Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll rapportati b'mod spontaneju. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet rapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li l-prodott tqieghed fis-suq meta l-aktar li ġiet rapportata kien fl-ewwel xahar ta' trattament.

F'CAPRIE, f'pazjenti li ngħataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza globali ta' kull tip ta' emorraġija kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' każi severi kienet simili għal clopidogrel 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 żieda globali ta' emorraġija fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA vs. Il-grupp tal-placebo iżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' emorraġija maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skont linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata globali ta' emorraġija maġġura mhux ċelebrali jew emorraġija ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi.

F'ACTIVE A, ir-rata ta' hrug ta' demm maġġuri kienet ikbar fil-grupp ta' clopidogrel + ASA milli fil-grupp ta' placebo + ASA (6.7% kontra 4.3%). Hrug ta' demm maġġuri kien il-biċċa l-kbira ta' oriġini ekstrakranjali fiż-żewġ gruppi (5.3% fil-grupp ta' clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp ta' placebo + ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm eċċess ta' hrug ta' demm intrakranjali fil-grupp ta' kura ta' clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp ta' placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fir-rati ta' hrug ta' demm fatali (1.1% fil-grupp ta' clopidogrel + ASA u ta' 0.7% fil-grupp ta' placebo + ASA) u puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivament) bejn il-gruppi.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li sehhew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew rapportati b'mod spontaneju huma mniżżlin 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 mniżżla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Disturbi tad-demm 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, agranuloċitosi, tromboċitopenija severa, emofilija A akkwiziżta, granuloċitopenija, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn sero barrani, reazzjonijiet anafilattojdi, reazzjoni ta' sensittività 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		Emorraġija intrakranjali (għew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, aġewsja
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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorraġija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorraġija pulmonari), bronkospazmu, pneumonite interstizjali, pneumonja eosinofilika
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligħ, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfocitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u l-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-inafjet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), pustulożi exanthematous ġeneralizzata akuta (AGEP), anġioedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematsi jew bil-qxur, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Ġinekomastija	
Disturbi muskolu-skeletriku, tessut konnettiv u fl-ġhadam				Emorraġija muskolu-skeletriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorraġija fis-sittat-titqib			Deni

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Stharrig		Il-ħin 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 dwar il-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 zieda fil-perijodu ta' emorraġija u sessegwentement kumplikazzjonijiet marbuta mal-emorraġija. Terapija xierqa għandha tiġi kkonsiderata jekk emorraġija tiġi osservata. Ma nstax antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfuzjoni ta' plejtllets tista' turriversja l-effetti ta' clopidogrel.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti trombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtllets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC04.

Clopidogrel huwa pro-mediċina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtllets. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtllets, 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-plejtllets P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumplex ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtllets. Minhabba l-irbit irvesibbli, il-plejtllets esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtllets iseħħ b'rata konsistenti mal-produtt ta' plejtllets. L-aggregazzjoni tal-plejtllets stimolata minn agonisti oħra barra ADP tiġi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtllets minn ADP meħlus.

Billi l-metabolit attiv jiġi fformat minn enzimi CYP450, li wħud minnhom huma polimorfici jew suġġetti għall-inibizzjoni minn prodotti mediċinali, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtllets.

Effetti farmakodinamici

Doži ripetuti ta' 75 mg kuljum iproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtllets 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' emorragija reġghu 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'7 studji double-blind li involvew 'il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT 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 ġodda (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' tmien, 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 dgħajef (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.

Sindrome koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent b'sindrome koronarju akut b'żieda tas-segment mhux ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku non-Q-wave) u li pprezentaw ruħhom fi żmien 24 siegħa mill-bidu tal-iktar episodju riċenti ta' wġiġħ fis-sider jew sintomi konsistenti ma' iskemija. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom jew tibdil fl-ECG kompatibbli ma' iskemija ġdida jew zieda fl-enzimi kardijaci jew troponin I jew T għal mill-inqas darbtejn tal-limitu ta' fuq tan-normal. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg segwita minn 75 mg/jum, N= 6,259) jew plaċebo (N= 6,303), it-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapija oħrajn standard. Il-pazjenti ġew ikkurati għal sa sena. Fi CURE, 823 (6.6%) pazjent irċivew terapija fl-istess hin b'antagonista ta' riċettur GPIIb/IIIa. Heparins ingħataw lil iktar minn 90% tal-pazjenti, u r-rata relattiva ta' hruġ ta' demm bejn clopidogrel u l-plaċebo ma' gietx affettwata b'mod sinifikanti mit-terapija fl-istess hin b'heparins.

In-numru ta' pazjenti li kellhom il-punt aħħari primarju [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien ta' 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel, u 719 (11.4%)

fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, 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 ġew ikkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angioplasty koronarja perkutanja transluminale (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA) bi jew mingħajr stent, u 10% meta kellhom bypass graft tal-arterja koronarja (coronary artery bypass graft - CABG)). Avvenimenti kardjovaskulari godda (punt aħħari primarju) ġew evitati, 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), matul l-intervall tal-istudji ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12-il xahar, rispettivament. Għalhekk, lil hemm minn 3 xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma żdiedx aktar, filwaqt li r-riskju ta' emorragija ppersista (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE ġie assoċjat ma' tnaqqis fil-htieġa 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-numru ta' pazjenti li kellhom punt aħħari koprimarju (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija refrattarja) kien ta' 1,035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel, u 1,187 (18.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju (95% CI ta' 6%-21%, p= 0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju kien xprunat l-aktar mit-tnaqqis statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma kien hemm l-ebda effett osservat fuq ir-rata ta' dħul l-isptar għal angina instabbli.

Ir-riżultati miksuba f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew non-Q-wave MI, livelli minn baxxi sa għoljin ta' riskju, dijabete, il-htieġa ta' vaskularizzazzjoni mill-ġdid, età, sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analiżi primarja. B'mod partikulari, f'analizi post-hoc f'2,172 pazjent (17% tal-popolazzjoni totali ta' CURE) li kellhom stent impoġġija (Stent-CURE), id-dejta wriet li clopidogrel, imqabbel mal-plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għall-punt aħħari koprimarju (mewt CV, MI, puplesija), u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt aħħari koprimarju (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija refrattarja). Barra minn hekk, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjem l-ebda tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn dan is-subsett huma konformi mar-riżultati globali tal-prova.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji oħrajn kardjovaskulari akuti u fit-tul (bħal heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi, imblokkaturi beta, u inibituri ta' ACE). L-effikaċja ta' clopidogrel ġiet osservata b'mod indipendenti mid-doża ta' ASA (75-325 mg darba kuljum).

F'pazjenti b'MI b'zieda akuta tas-segment ST, is-sigurtà u effikaċja ta' clopidogrel ġew evalwati f'2 studji, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi plaċebo, double-blind, CLARITY u COMMIT.

Il-prova CLARITY kienet tinkludi 3,491 pazjent li pprezentaw ruħhom fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' MI b'zieda f' ST u li pjanaw għal terapija trombolitika. Il-pazjenti rċew clopidogrel (300 mg doża qawwija tal-bidu, segwita minn 75 mg/jum, n= 1,752) jew plaċebo (n= 1,739), it-tnejn flimkien ma' ASA (150-325 mg bħala doża qawwija tal-bidu segwita minn 75-162 mg/jum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti ġew segwiti għal 30 jum. Il-punt aħħari primarju kien l-okkorrenza tal-kompost ta' arterji imblukkata relatata ma' infart fuq l-angjogramma ta' qabel il-pazjent ħareġ mill-isptar, jew mewt jew MI rikorrenti qabel angjografija koronarja. Għal pazjenti li ma saritilhomx angjografija, il-punt aħħari primarju kien mewt jew infart mijokardijaku rikorrenti sa Jum 8 jew ħruġ mill-isptar. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienet tinkludi 19.7% nisa u 29.2% tal-pazjenti li kellhom ≥ 65 sena. Total ta' 99.7% tal-pazjenti rċew sustanzi fibrinolitiki (speċifiċi għal fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għal fibrin: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi beta, 54.7% inibituri ta' ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp ta' clopidogrel u 21.7% fil-grupp tal-plaċebo laħqu l-punt aħħari primarju, li jirrappreżenta tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis fil-probabbiltà favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p < 0.001), il-biċċa l-kbira relatat ma' tnaqqis f'arterji imblukkati relatata ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel li

kienu jinkludu l-età u s-sess tal-pazjenti, il-post tal-infarct, u t-tip ta' terapija sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

Il-prova 2x2 factorial design COMMIT kienet tinkludi 45,852 pazjent li pprezentaw ruħhom fi żmien 24 siegħa mill-bidu tas-sintomi ta' MI ssuspettat b'anormalitajiet fl-ECG li jappoġġjaw dan il-fatt (i.e. zieda f'ST, tnaqqis f'ST, jew imblokk fil-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti rċievew clopidogrel (75 mg/jum, n= 22,961) jew placebo (n= 22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/jum), għal 28 jum jew sakemm ħarġu mill-isptar. Iż-żewġ punti aħħarin koprimarji kienu mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel okkorrenza ta' infarct mill-ġdid, puplesija jew mewt. Il-popolazzjoni kienet tinkludi 27.8% nisa, 58.4% tal-pazjenti kellhom ≥ 60 sena (26% kellhom ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċievew sustanzi fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv ta' mewt minn kwalunkwe kawża b'7% ($p= 0.029$), u r-riskju relattiv tal-kombinazzjoni ta' infarct mill-ġdid, puplesija jew mewt b'9% ($p= 0.002$), li jirrappreżenta tnaqqis assolut ta' 0.5 % u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fl-etajiet u s-sessi kollha, bi jew mingħajr sustanzi fibrinolitici, u ġie osservat sa minn 24 siegħa.

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f'Sindromu Koronarju Akut

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f'Sindromu Koronarju Akut (ACS - *acute coronary syndrome*) ġiet evalwata f'żewġ studji mhallsin mill-investigatur u magħmula b'mod arbitrarju (ISS *investigator-sponsored studies* -TOPIC u TROPICAL-ACS – b'taġrif dwar ir-riżultat 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 minħabba stent (ST- *stent thrombosis*), infarct 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 ġiet osservata fl-ewwel ġranet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* wera zidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li seħħew 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 tinżamm l-effikaċja.

TOPIC (*L-Aħjar Żmien għall-Inibizzjoni tal-Plejtlits 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' Intervent Koronarju Perkutaneju (PCI - *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħżula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtlits 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'Infarct Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST (STEMI *ST-elevation-MI*) jew Infarct Mijokardijaku mingħajr elevazzjoni tal-ST (NSTEMI-*non-ST-elevation-MI*) 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 għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taħt studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 f'sena wara ACS, seħħ 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-iżjed minħabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma ġiet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemici ($p=0.36$), waqt li BARC ≥ 2 episodji ta' fsada seħħ b'mod anqas frekwenti fil-grupp ta' DAPT

ta' tnaqqis fil-qawwa (4.0%) kontra 14.9% fil-grupp DAPT ta' minghajr bidla ($p < 0.01$). Avvenimenti ta' fsada definiti bhala kollha BARC sehew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT minghajr tibdil ($p < 0.01$)

TROPICAL-ACS (L-Ittestjar tas-Sensibilita' ghall-Inibizzjoni tal-Plejlits fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejlits ghal Sindromi Koronarji Akuti- *Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Din il-prova maghmula b'mod arbitrarju u *open-label* kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pozittivi ghall-bijomarker wara PCI ta' success. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntghazlu biex jircievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/g (Granet 0-14) ($n=1306$), jew prasugrel 5 jew 10 mg/g (Granet 0-7) fejn imbaghad il-qawwa tnaqqset ghal clopidogrel 75 mg/g (Granet 8-14) ($n=1304$), flimkien ma' ASA (<100 mg/gurnata). F'Gurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejlits (PFT *-platelet function testing*). Il-pazjenti li kienu fuq prasugrel biss komplew fuq prasugrel ghal 11.5 xhur.

Lill-pazjenti li kellhom it-tnaqqis fil-qawwa saritilhom l-ittestjar tal-livell gholi ta' reattivita' tal-plejlits (HPR - high platelet reactivity). Jekk $HPR \geq 46$ unita, il-pazjenti regghu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/g ghal 11.5 xhur; jekk $HPR < 46$ unita, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/g ghal 11.5 xhur. Ghalhekk, il-fergha tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqghu fuq l-aspirina u gew segwiti ghal sena.

Il-punt finali primarju (l-incidenza mehuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaqa u wera li ma kienx hemm inferjorita' – 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 rrizultax f'zieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiçi (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 principali fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll ($p=0.23$)). L-incidenza 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 ($p=0.14$).

Terapija b'Zewg Mediciini kontra l-Plejlits (DAPT-Dual Antiplatelet Therapy) f'IS Akut Minuri jew riskju Moderat ghal Gholi ta' TIA

DAPT bit-tehid flimkien ta' clopidogrel u ASA bhala trattament sabiex tippreveni attack ta' puplesija wara IS akut minuri jew riskju moderat ghal gholi ta' TIA gie evalwat f'zewg studji maghmula b'mod arbitrarju u sponzorjati mill-investigatur (ISS- *investigator-sponsored studies*) – CHANCE u POINT – bit-taghrif mill-ezitu tal-istudju jkun dwar l-effikacija u s-sigurtà klinika.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events-clopidogrel f'pazjenti f'riskju gholi b'avvenimenti cerebrovaskulari akuti li ma jinkapaçitawx*)

Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaçebo, *double-blinded*, multicentrika u maghmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 5,170 pazjent Ċiniż b'TIA akut (puntegg ABCD2 ≥ 4) jew b'puplesija akuta minuri (NIHSS ≤ 3). Il-pazjenti fiż-zewg gruppi rceview ASA *open-label* fl-ewwel gurnata (bid-doza tvarja minn 75 sa 300 mg, skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jaghmel it-trattament). Pazjenti li b'mod arbitrarju gew maghzula mal-grupp clopidogrel-ASA rceview doza ta' kkargar ta' 300 mg ta' clopidogrel fl-ewwel gurnata, segwita minn doza ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum mit-2 jum sa jum 90, u ASA f'doza ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 21. Pazjenti li b'mod arbitrarju gew maghzula mal-grupp tal-ASA rceview verżjoni ta' placebo ta' clopidogrel fl-ewwel jum sad-90 jum u ASA f'doza ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 90.

Ir-riżultat primarju t'effikacija tal-istudju kien kwalunkwe avveniment gdid ta' puplesija (iskemika jew emorrağika) fl-ewwel 90 jum wara IS akut minuri jew riskju gholi ta' TIA. Dan sehħ f'212-il pazjent (8.2%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 303 pazjenti (11.7%) fil-grupp t'ASA (*hazard ratio* [HR], 0.68; 95% *confidence interval* [CI], 0.57 to 0.81; $P < 0.001$). IS sehħ f'204 pazjenti (7.9%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 295 (11.4%) fil-grupp t'ASA (HR, 0.67;

95% CI, 0.56 sa 0.81; $P < 0.001$). Puplesija emorraġika sehhet f'8 pazjenti f'kull wiehed miż-żewġ grupp ta' studju (0.3% minn kull grupp). Emorraġija moderata jew severa sehhet f'seba' pazjenti (0.3%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA u fi tmienja (0.3%) fil-grupp t'ASA ($P = 0.73$). Ir-rata ta' kwalunkwe avveniment ta' fsada kienet ta' 2.3% fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 1.6% fil-grupp t'ASA ($HR, 1.41; 95\% CI, 0.95$ sa $2.10; P = 0.09$).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke-Inibizzjoni Mmirata l-izjed lejn il-Plejlits f'TIA Ġdid jew Puplesija Iskemika Minuri*)

Din il-prova klinika kkontrollata bil-placebo, multicentrika, *double-blinded* u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 4,881 pazjent internazzjonali b'TIA akut (punteġġ ABCD2 ≥ 4) jew puplesija minuri (NIHSS ≤ 3). Il-pazjenti kollha fiż-żewġ grupp rċewew ASA *open-label* fl-ewwel jum sa jum 90 (50-325 mg skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jagħmel it-ttrattament). Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp ta' clopidogrel rċewew doża ta' kkargar ta' 600 mg ta' clopidogrel fl-ewwel jum, segwita minn 75 mg ta' clopidogrel kuljum mit-2 jum sa jum 90. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp ta' placebo rċewew clopidogrel bhala placebo fl-ewwel jum sa jum 90.

Ir-riżultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien it-total tal-avvenimenti iskemiċi maġġuri (IS, MI jew mewt minn avveniment vaskulari iskemiku) fid-90 jum. Dan sehħ f'121 pazjent (5.0%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 160 pazjent (6.5%) li rċewew ASA waħdu ($HR, 0.75; 95\% CI, 0.59$ sa $0.95; P = 0.02$). Ir-riżultat sekondarju tal-istudju ta' IS sehħ f'112-il pazjent (4.6%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 155 pazjent (6.3%) li rċewew ASA waħdu ($HR, 0.72; 95\% CI, 0.56$ sa $0.92; P = 0.01$). Ir-riżultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t'emorraġija maġġuri sehhet f'23 mill-2,432 pazjent (0.9%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'10 mill-2,449 pazjent (0.4%) li rċewew ASA waħdu ($HR, 2.32; 95\% CI, 1.10$ sa $4.87; P = 0.02$). Emorraġija minuri sehhet f'40 pazjent (1.6%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'13 (0.5%) li rċewew ASA waħdu ($HR, 3.12; 95\% CI, 1.67$ sa $5.83; P < 0.001$).

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taż-Żmien

Ma kien hemm ebda benefiċċju t'effikaċja li DAPT jitkompla aktar minn 21 jum. Sar distribuzzjoni t'avvenimenti maġġuri iskemiċi u t'emorraġiji maġġuri matul il-kors taż-żmien skont it-ttrattament li ġie assenjat sabiex jiġi analizzat l-impatt tal-kors għal żmien qasir ta' DAPT.

Tabella 1- Distribuzzjoni t'avvenimenti maġġuri iskemiċi u t'emorraġiji maġġuri matul il-kors taż-żmien skont it-ttrattament li ġie assenjat f'CHANCE u POINT

Ir-riżultati mill-istudji f' CHANCE u POINT	Nr. t'avvenimentii				
	Trattament assenjat	Total	L-1 ġimgha	It-2 ġimgha	It-3 ġimgha
Avvenimenti maġġuri iskemiċi	ASA (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+ASA(n=5,016)	328	217	30	14
	Differenza	130	113	6	7
Emorraġija Maġġuri	ASA (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+ASA(n=5,016)	30	10	4	2
	Differenza	-12	-6	-2	-1

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, provi separati fil-programm ACTIVE, kienu jinkludu pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom mill-inqas fattur ta' riskju wiehed għal avvenimenti vaskulari. Ibbażat fuq kriterji tar-reġistrazzjoni, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kandidati

għal terapija b'antagonista ta' vitamina K (VKA) (bħal warfarin). L-istudju ACTIVE-A inkluda pazjenti li ma setgħux jirċievu terapija VKA għax ma kinux kapaċi jew ma ridux jirċievu l-kura.

L-istudju ACTIVE-W wera li kura antikoagulanti b'antagonisti ta' vitamina K kienet aktar effettiva milli kura bi clopidogrel u ASA.

L-istudju ACTIVE-A (N= 7,554) kien studju multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, li pparaguna clopidogrel 75 mg/jum + ASA (N= 3,772) ma' placebo + ASA (N= 3,782). Id-doża rakkomandata għal ASA kienet minn 75 sa 100 mg/jum. Il-pazjenti ġew ikkurati għal sa 5 snin.

Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fil-programm ACTIVE kienu dawk li kellhom AF dokumentata, i.e., jew AF permanenti jew mill-inqas 2 episodji ta' AF intermittenti fl-aħħar 6 xhur, u li kellhom mill-inqas wiehed mill-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ta' ≥ 75 sena jew età minn 55 sa 74 sena, u jew dijabete mellitus li kienet teħtieġ terapija bil-medicina, jew MI dokumentata fil-passat, jew mard dokumentat tal-arterji koronarji; ikkurati għal pressjoni għolja sistemika; puplesija fil-passat, attakk iskemiku temporanju (TIA), jew embolu sistemiku mhux CNS; disfunzjoni ventrikulari tax-xellug flimkien ma' frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug ta' $< 45\%$; jew mard vaskulari periferali dokumentat. Il-medja tal-punteġġ CHADS2 kienet ta' 2.0 (medda 0-6).

Il-kriterji maġġuri ta' esklużjoni għall-pazjenti kienu mard dokumentat ta' ulċera peptika fis-6 xhur ta' qabel; emorragija intracerebrali fil-passat; tromboċitopenija sinifikanti (għadd tal-plejtlits ta' $< 50 \times 10^9/l$); ħtieġa għal clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal kwalunkwe wiehed miż-żewġ komposti.

Tlieta u sebghin fil-mija (73%) tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu VKA minħabba evalwazzjoni minn tabib, inabbiltà li jkunu konformi ma' monitoraġġ INR (international normalised ratio - Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), predispożizzjoni li jaqgħu jew trawma fir-ras, jew riskju speċifiku ta' ħruġ ta' demm; għal 26% tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tabib kienet ibbażata fuq nuqqas ta' rieda tal-pazjent biex jiehu VKA.

Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienet tinkludi 41.8% nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6% tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Total ta' 23.0% tal-pazjenti rċievew sustanzi antiaritmici, 52.1% imblokkaturi beta, 54.6% inibituri ta' ACE, u 25.4% statins.

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-punt aħħari primarju (żmien għall-ewwel okkorrenza ta' puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux CNS jew mewt vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp ta' placebo + ASA (tnaqqis relattiv tar-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; $p= 0.013$), l-aktar minħabba tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Il-puplesiji seħħew f'296 (7.8%) pazjent li nġhataw clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjent li ħadu placebo + ASA (tnaqqis relattiv tar-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; $p= 0.00001$).

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'doži li jibqgħu joghlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f'doži 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 jiehu 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 tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurgika ta' għajjnuna u l-ewwel għotja tal-prodott medicinali taħt studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċievew fl-istess ħin 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-plaċebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plaċebo, 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 Taghrif 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 jintrabu 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-idrolizi 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 ^{14}C -tikkertat fil-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' 75 mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħħija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

CYP2C19 huwa involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv kif ukoll tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. L-effetti kemm farmakokinetici kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'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 mnaqqsa 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 dgħajfef 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-Ċiniżi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wieħed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajfef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wieħed 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 rċewew 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 rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċewew 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-analiżi 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' analiżijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n= 2721), CHARISMA (n= 2428), CLARITY-TIMI 28 (n= 227), TRITON-TIMI 38 (n= 1477), u ACTIVE-A (n= 601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

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

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

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wieħed 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-analiżijiet ma kellhom daqs adattat biex jiġu nnutati differenzi fl-effett f' metabolizzaturi dgħajfa.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f'persuni b'mard sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-agreggazzjoni 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 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'metaboliżmu intermedju u dgħajef 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 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

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

F'doži għoljin hafna, ġiet 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 ġimġha lil ġrieden u 104 ġimġha lil firien meta ngħataw doži sa 77 mg/kg kuljum (li jirrapreżenta tal-anqas 25 darba l-espożizzjoni 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 ntweraw 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 żgħir fl-iżbilupp ta' trabi. Studji farmakokinetiċi speċifiċi li saru b'clopidogrel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jiġu eliminati fil-ħalib. Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż effett dirett (ftit tossiċità), jew effett indirett (ma jintgħemix tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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 (Polyethyleneglycol)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f' dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita fil-kaxxa.
Folja tax-xahar magħmula minn OPA/Al/PVC-Al li fih 7, 14, 28, 56 u 84 pillola miksija b'rita f'kaxxa.
Folja ipperforata ta' doża unikata' OPA/Al/PVC-Al li fihom 30x1 u 50x1 pillola miksija b'rita fil-kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
L-Irlanda

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

EU/1/09/559/001-016

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-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**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifatturi 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 konċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

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

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih ukoll żejt ir-rigħnu idroġenat.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30x1 pillola miksija b'rita

50 pillola miksija b'rita

50x1 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Taw Pharma (Ireland) Limited
104 Lower Baggot Street
Dublin 2
L-Irlanda

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

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/559/001
14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/002
28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/003
30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/004
50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/005
56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/006
84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/007
90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/008
100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/009
30x1 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/010
50x1 pillola miksija b'rita: EU/1/09/559/011
7 pilloli miksija b'rita - folja kalendarja: EU/1/09/559/012
14-il-pillola miksija b'rita - folja kalendarja: EU/1/09/559/013
28 pillola miksija b'rita - folja kalendarja: EU/1/09/559/014
56 pillola miksija b'rita - folja kalendarja: EU/1/09/559/015
84 pillola miksija b'rita - folja kalendarja: EU/1/09/559/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Taw Pharma 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 (kaxex ta' 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90, jew 100 pillola)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

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

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

FOLJA KALENDARJA (kaxex ta' 7, 14, 28, 56 jew 84 pillola)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Taw Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

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

Taw Pharma (Ireland) Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne

Tli

Erb

Ħam

Ġim

Sib

Ħad

Ġimgħa 1

Ġimgħa 2 (għal kaxex ta' 14, 28, 56, 84)

Ġimgħa 3 (għal kaxex ta' 28, 56, 84)

Ġimgħa 4 (għal kaxex ta' 28,56, 84)

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Taw Pharma 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 terga' 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, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel Taw Pharma u għalxiex jintuża

Clopidogrel Taw Pharma fih clopidogrel u jifforma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħar ħafna fid-demm, li jingemghu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqghu għal dan u jnaqqsu l-possibilitajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ trombozi).

Clopidogrel Taw Pharma jittiehed mill-adulti sabiex jevita li jiġu ffurmati emboli tad-demm (trombi) b'važi tad-demm li qed jibbiesu (arterji), proċess magħruf bħala aterosklerozi, li jista' jwassal għal każijiet arterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inti ngħatatlek riċetta għal Clopidogrel Taw Pharma sabiex jiġi evitat li jiffurmaw emboli tad-demm u jitnaqqas ir-riskju ta' dawn il-każijiet minħabba:

- Għandek kundizzjoni fejn qed jibbiesu l-arterji (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Intikkelle attakk f'qalbek, puplesija jew għandek kundizzjoni magħrufa bħala mard arterjali periferiku, jew
- Kellek uġiġh ta' tip sever f'sidrek magħruf bħala 'angina instabbli' jew 'infart mijokardijaku' (attakk tal-qalb). Għat-trattament ta' din il-kundizzjoni, it-tabib tiegħek jista' jkun li poġġa stent fl-arterja mblukkata jew li tkun djieqet biex il-fluss tad-demm jerga' lura għan-normal. Inti tista' wkoll tingħata acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini li jintużaw biex itaffu l-uġiġh u jniżżlu d-deni, kif ukoll biex tippreveni t-tagħqid tad-demm) mit-tabib tiegħek.
- Kellek sintomi ta' puplesija li jgħaddu f'perjodu qasir ta' żmien (magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija iskemika li kienet ħafifa fis-severità tagħha. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek taħbit irregolari tal-qalb, kundizzjoni li tissejjaħ 'fibrillazzjoni atrijali', u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (antagonisti ta' vitamina K) li ma jhallux emboli godda tad-demm jiffurmaw u jipprevjenu emboli tad-demm eżistenti milli jikbru. Suppost li t-tabib qallek li 'antikoagulanti orali' huma aktar effettivi minn acetylsalicylic acid jew l-użu kombinat ta' Clopidogrel Taw Pharma u acetylsalicylic acid għal din il-kundizzjoni. It-tabib tiegħek suppost li tak riċetta għal Clopidogrel Taw Pharma flimkien ma' acetylsalicylic acid jekk ma tistax tiehu 'antikoagulanti orali' u m'għandekx riskju ta' ħruġ ta' demm magħguri.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Taw Pharma

Tieħux Clopidogrel Taw Pharma:

- jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek kundizzjoni oħra li attwalment qed tikkagina emorragija bħal ulcera fl-istonku jew fsada fil-moħħ;
- jekk tbatu minn mard sever tal-fwied

Jekk taħseb li xi wieħed minn dawn japplika għalik, jew jekk m'intix żgur, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Clopidogrel Taw Pharma.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Clopidogrel Taw Pharma jekk xi waħda minn dawn is-sitwazzjonijiet msemija hawn isfel tapplika għalik:

- tinsab f'riskju oghla ta' emorragija bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' emorragija interna (bħalma hi ulcera fl-istonku)
 - disturb fid-demm li jpoġġik f'riskju ta' emorragija interna (emorragija ġo kull tessut, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - riċentement kellek ferriment serju
 - riċentement kellek intervent kirurġiku
 - ser ikollok xi intervent kirurġiku (li jinkludi wkoll kirurġija dentali) fis-sebat ijiem li jmiss
- jekk kellek xi embolu f'arterja ta' moħħok (puplesija iskemika) li seħhet fl-aħħar 7 ijiem
- jekk tbatu minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorragija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel Taw Pharma:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jidher bħala dbabar żgħar ħomor, b'gheja sfinita spjegabbli jew mhix spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- Jekk taqta' jew twegġa' 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-demm. Għal qtugħ minuri u ferrimenti eż. meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan ġeneralment mhux ta' tħassib. 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-demm

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel Taw Pharma

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

Xi medicini jistgħu jinfluenzaw kif jaħdem Clopidogrel Taw Pharma jew viċi versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, medicini użati biex iraqqu d-demm,
 - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,

- l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
- ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,
- 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,
- rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, medicini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, jew medicini oħra antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana),
- carbamazepine, medicina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, medicina għat-trattament tad-dipressjoni
- repaglinide, medicina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, medicina għat-trattament tal-kanċer ,
- opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

Jekk kellek uġiġh sever f' sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika ħafifa fis-severità tagħha, tista' tingħatalek riċetta għal Clopidogrel Taw Pharma flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza li tinsab f'ħafna medicini li jintużaw biex itaffu l-uġiġh u jniżżlu d-deni. Użu kull tant żmien ta' acetylsalicylic acid (mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandhiex toħloq problema, imma f'uzu prolongat f'ċirkostanzi oħra għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel Taw Pharma ma' ikel u xorb

Clopidogrel Taw Pharma jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddiġh

Ikun aħjar li ma tiħux din il-medicina waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tieħu Clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Clopidogrel, 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 taħseb 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 Taw Pharma x'aktarx ma jaffettwax il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Clopidogrel Taw Pharma fih castor oil idroġenat

Dan jista' jikkawża tqalligh fl-istonku jew dijarea.

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel Taw Pharma

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

Id-doża rakkomandata, li tinkludi għal pazjenti b'kundizzjoni msejja 'fibrillazzjoni atrijali' (taħbit irregolari tal-qalb), hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Taw Pharma kuljum, li għandha tittiehed mill-ħalq mal-ikel jew fuq stonku vojta, u fl-istess hin kuljum.

Jekk kellek ugiġh sever f' sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Clopidogrel Taw Pharma (4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Taw Pharma kuljum kif deskritt hawn fuq.

Jekk kellek sintomi ta' puplesija li jgħaddu f' perijodu qasir ta' żmien (magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija iskemika li kienet ħafifa fis-severità tagħha, it-tabib tiegħek jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Taw Pharma (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad, id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Taw Pharma kuljum kif deskritt aktar 'il fuq flimkien ma' acetylsalicylic acid għal 3 ġimgħat. Imbagħad it-tabib se jagħmillek riċetta għal jew Clopidogrel Taw Pharma waħdu jew acetylsalicylic acid waħdu.

Għandek tibqa' tiegħu Clopidogrel Taw Pharma sakemm it-tabib jibqa' jgħidlek tiegħu.

Jekk tiegħu Clopidogrel Taw Pharma aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel Taw Pharma

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Clopidogrel Taw Pharma, imma tiftakar fi żmien 12-il siegħa mid-doża dwar dan, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' Clopidogrel Taw Pharma, imma ma tiftakarx fi żmien 12-il siegħa dwar dan, tiegħux id-doża li jkun missek ħadt imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiegħu.

Għad-daqsijiet tal-pakketti ta' 7 pilloli, 14-il pillola, 28, 56 u 84 pillola, inti tista' tiċċekkja d-data li fiha l-aħħar li ħadt il-pillola ta' Clopidogrel Taw Pharma billi tirreferi għal kalendarju stampat fuq il-folja.

Meta tieqaf tiegħu Clopidogrel Taw Pharma

Twaqqaf il-kura mingħajr ma jgħidlek it-tabib tiegħek. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel twaqqaf il-kura.

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-għajnejn (suffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċjat ma' emorragija li tidher taħt il-ġilda bħala marki rqaq ħomor u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- Nefha fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxx, ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-aktar effett sekondarju komuni rrappuratat b'Clopidogrel Taw Pharma hu l-emorragija.

Emorragija tista' sseħh bħala emorragija fl-istonku jew l-imsaren, tbenġil, ematoma (generalment fsada jew tbenġil taħt il-ġilda), l-immieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorragija fl-għajnejn, gewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

Jekk tesperjenza emorraġija fuq tul ta' żmien meta tiehu Clopidogrel Taw Pharma

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demm jiehu f'it aktar hin mis-soltu biex jieqaf jorhoġ. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tiegħek taħdem. Għal qtugħ żgħir u ferrimenti (eż. qtugħ ta' meta tqaxxar) normalment 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, uġiġħ addominali, indigestjoni jew uġiġħ fl-istonku

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
Uġiġħ ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligħ, stitikezza, hafna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirziħ .

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):
Vertiġini, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):
Suffejra, uġiġħ addominali severi bi jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs assoċjati ma' tharhir; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (pereżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħażin), nefha fil-halq, nfafet fuq il-ġilda; allergiċi fuq il-ġilda; uġiġħ fil-halq (stomatite) tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ tal-ghadam; uġiġħ muskolari, tibdiliet fil-mod fit-togħma tal-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'uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmi.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla 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 Taw Pharma

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel Taw Pharma:

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksiġa b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrochloride).

L-ingredjenti l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (tip A), macrogol 6000, żejt ir-rigħnu idroġenat (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Taw Pharma fih castor oil idroġenat')
- Rita tal-pillola: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), talc and macrogol 3000.

Id-Dehra ta' Clopidogrel Taw Pharma u l-kontenuti tal-pakkett:

Il-pilloli miksiġa b'rita huma ta' lewn roża f'għamla tonda u bikonvessa.

Kaxxi disponibbli f'7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksiġa b'rita ġo folji.

Kaxxi disponibbli f'7 pilloli, 14-il pillola, 28, 56, 84 pillola miksiġa b'rita ġo folji kalendarji.

Kaxxi disponibbli ta' 30x1 u 50x1 pilloli miksiġa b'rita f'folji perforati ta' doża unika.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

Taw Pharma (Ireland) Limited

104 Lower Baggot Street

Dublin 2

L-Irlanda

Il-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 taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Ceská republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska
Mylan Healthcare Sp. z.o.o
Tel: +48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatriis Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatriis OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS

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