

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulfate)

Eccipjent b'effett maghruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 59,05 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Ghal-lista shiha ta' eccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża ċar għal roża, f'għamla ta' kapsuli b' "93" imnaqqxa fuq naħa waħda u "7314" fuq in-naħa l-oħra.

## 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 għandhom is-sindromu koronarju akut:
  - Bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewga-Q), li jinkludi pazjenti fi proċess li titpoġġa stent wara intervent koronarju perkutaneju flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
  - Infart mijokardijaku akut b'segment ST flimkien ma' ASA f'pazjenti trattati bil-medicini u elegibbli għal terapija trombotika.

*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<sup>1</sup> ≥4) jew ta' IS minuri (NIHSS<sup>2</sup> ≤3) fi żmien 24 siegħa mill-avveniment jew ta' TIA jew ta' IS.

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħgbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

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

<sup>1</sup> Age, Pressjoni tad-demem, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

## Pozoloġija

- **Adulti u anzjani**

Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bhala doza ta' 75 mg.

F'pazjenti li jbatu minn sindromu koronarju akut:

- Sindromu koronarju akut bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokarijaku mhux mewġa Q): it-trattament b'clopidogrel għandu jiġi mibdi b'doza inizjali waħda ta' 300 mg jew 600 mg. Doza qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'età ta' <75 sena meta jkun hemm il-ħsieb ta' intervent koronarju perkutanju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'Clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Peress li dozi oġhla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju oġhla ta' emorraġiji hu rakkomandat li d-doza ta' ASA m'għandiex tkun oġhla minn 100 mg. It-tul ta' żmien adattat għal trattament ma ġiex stabbilit formalment. Tagħrif minn prova klinika tappoġġa l-użu sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bhala doza waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doza qawwija inizjali ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis sustanzi trombotiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku ta' aktar minn 75 sena clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doza tal-bidu. Terapija kombinata għandha tiġi mibdija kemm jista' jkun malajr wara li jibded is-sintomi u jitkomplew għal tal-anqas erba' ġimgħat. Is-siwi tal kombinazzjoni ta' clopidogrel ma' ASA lil hinn minn erba' ġimgħat ma ġiex studjat f'dan l ambjent (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  $\geq 4$ ) jew IS minuri (NIHSS  $\leq 3$ ) 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 jinbeda 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) għandu jinbeda u jitkompla jittiehed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1)

### **Jekk doza ma titteħidx**

- Fi żmien inqas minn 12-il siegħa wara l-hin regolari skedat: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza minnufih u mbagħad jieħdu d-doza li jmiss fil-hin regolari skedat.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza li jmiss fil-hin regolari skedat 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

Għal użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

- Indeboliment sever tal-fwied.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### *Disturbi emorraġiċi u ematoloġiċi*

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet emorraġiċi avversi u effetti ematoloġiċi, l-għadd ta' ċelluli tad-demem u/jew kull ittestjar ieħor 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 jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li jinkludi emorraġija moħbija, speċjalment fl-ewwel ġimgħat ta' trattament u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-għoti fl-istess ħin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġija (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 jittieħed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-ħin 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' ddu 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 ta' doża qawwija tal-bidu ta' clopidogrel 600 mg mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr l-elevazzjoni tas-segment ST u b'età ta'  $\geq 75$  sena minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada f'din il-popolazzjoni.

##### *Pupura Tromboċitopenika Trombotika (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP)*

Ġiet rapportata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (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-thaddim tajjeb tal-kliewi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plazmafereżi.

##### *Emofilja akwiżita*

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

##### *Puplesija iskemika riċenti*

- *Fil-bidu tat-terapija*
  - F'pazjenti b'IS akut minuri jew b'riskju moderat għal għoli ta' TIA, it-terapija b'zewġ mediċini kontra l-plejtlets (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'zewġ mediċini kontra l-plejtlets f'IS akut 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 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 antikoagularja. It-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

#### *Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmakogenetika: F'pazjenti li għandhom metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2C19, clopidogrel f'dożi rakkomandati jiffurmaw inqas mis-sustanza attiva ta' clopidogrel u għandhom inqas effett fuq il-funzjoni tal-plejtlits. Hemm tests disponibbli sabiex jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19.

Peress li clopidogrel jiġi parzjalment metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skorraġġit (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' impedituri 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 hin ta' stimulatori qawwijin ta' CYP2C19 għandu jiġi skorraġġit (ara sezzjoni 4.5).

#### *Sustrati ta' CYP2C8*

Hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti kkurati fl-istess hin bi clopidogrel u bi prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

#### *Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines*

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) 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 rakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

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 tal-fwied*

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

#### Eċċipjenti

##### *Lactose*

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

##### *Sodium*

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

*Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada:* Hemm zieda fir-riskju ta' fsada minhabba l-potenzjal ta' effetti addizzjonali. It-teħid fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq:* mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġġi (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-għoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma immodifkx il-farmakokinetiċi ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat (INR) f'pazjenti li jirċievu terapija tal-warfarin fuq perijodu twil ta' żmien, l-għoti fl-istess ħin ta' clopidogrel ma' warfarina jżid ir-riskju ta' emorraġġi minhabba effetti indipendenti ta' emostasi.

*Inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa:* clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu fl-istess waqt 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 ittieħid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġġa li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorraġġa. 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 bzonn bidla fid-doza minhabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oġġla ta' emorraġġa. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Thrombolitiċi:* is-sigurtà tat-teħid 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' emorraġġa 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 żid l-emorraġġa moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorraġġa gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

### *Terapija oħra mehuda 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 zieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal zieda fl-inibizzjoni tal-plejtlits, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulaturi ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

### Inibituri ta' CYP2C19

Peress li clopidogrel jiġi parzjalment metabolizzat għal metabolit attiv minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skorragit (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li huma inibituri qawwijin jew moderati ta' CYP2C19 jinkludu, per eżempju omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine u efavirenz.

*Impedituri tal-Proton Pump (Proton Pump Inhibitors, PPI):* Meta omeprazole 80 mg jingħata waħdu fl-istess ħin ma' clopidogrel jew bi 12-il siegħa differenza bejn l-għoti taż-żewġ mediċini l-espożizzjoni għall-metabolit effettiv żdiedet b'45% (doża inizjali) u 40% (doża ta' manteniment). In-tnaqqis kien assoċjat b'39% (doża inizjali) u 21% (doża ta' manteniment) tnaqqis fl-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlits. Esomeprazole hu mistenni li jagħti interazzjoni simili b'clopidogrel.

Tagħrif inkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (pharmacokinetic, PK)/farmakodinamika (pharmacodynamic, PD) f'termini ta' każijiet kardjovaskulari maġġuri ġew rapportati kemm mil-lat ta' studji ta' osservazzjoni u kemm kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skorragit (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis notevoli iżgħar fl-espożizzjoni tal-metabolit ġie osservat għal pantoprazole jew lansoprazole. Il-koncentrazzjonijiet tal-metabolit attiv fil-plażma kien imnaqqas b'20% (doża inizjali) u 14% imnaqqas (doża ta' manteniment) waqt terapija fl-istess waqt b'pantoprazole 80 mg darba kuljum. Dan kien assoċjat ma tnaqqis fl-impediment medju ta' aggregazzjoni bi 15% u 11% rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata ma' pantoprazole.

Mhemmx evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċidu mill-istonku bħal imblokkaturi ta' H2 jew antaċidi jinterferixxu mal-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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

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

Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir jew b'cobicistat. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix ċerta, kien hemm rapporti spontani ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reġġu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkgar b'clopidogrel. L-inibizzjoni medja tal-plejtlits tista' titnaqqas bl-użu fl-istess ħin ta' clopidogrel u ritonavir. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' clopidogrel ma' terapija b'ART imsaħħa għandu jiġi skoragġut.

### *Prodotti mediċinali oħra:*

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 colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol u nifedipine,. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' gietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-teħid kongunt ma' phenobarbital, jew oestrogen.

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

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

Prodotti medicinali sustrati ta' CYP2C8: intwera f' volontiera b' saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-zieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide seħħet minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minħabba r-riskju ta' zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti medicinali li jitneħħew primarjament bil-metabolizmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

Bħal ma jiġri ma' inibituri orali oħra ta' P2Y<sub>12</sub>, it-teħid fl-istess ħin ta' agonisti opjodi għandu l-potenzjal li jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel, wisq probabbli minħabba dewmien fl-iżvojtargastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa. Wiehed għandu jikkunsidra l-użu ta' sustanzi kontra l-plejtlits f'forma parenterali f'pazjenti b'sindromu koronarju akut li jkollhom bżonn it-teħid fl-istess ħin ta' morfina jew agonisti opjodi oħra.

Rosuvastatin: Ġie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' rosuvastatin f'pazjenti b' darbtejn (AUC) u 1.3 darbiet ( $C_{max}$ ) wara l-ġħoti ta' doża ta' 300 mg clopidogrel, u b' 1.4 darbiet (AUC) mingħajr effett fuq is- $C_{max}$  wara l-ġħoti 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 ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

##### Treddigh

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

##### Fertilità

Clopidogrel ma ntweriex li jibdel il-fertilità fi studji li saru fuq l-annimali .

#### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem 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/day kien paragonabbli ma' ASA 325 mg/day f'CAPRIE minkejja l-età, ġeneru sesswali u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taħt. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll rapportati b'mod spontaneju.



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

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

F'CURE ma kienx hemm eċċessi ta' emorraġġji maġġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu t-terapija aktar minn 5 ijiem qabel l-intervent kirurġiku. F'pazjenti li baqgħu jiehdu t-trattament fil-ħamest ijiem ta' qabel l-intervent kirurġiku tal-bajpass, ir-rata ta' każijiet kienet ta' 9.6 għal clopidogrel flimkien ma' ASA, u 6.3% għal placebo flimkien ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm zieda globali ta' emorraġġja fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA (17.4%) vs. Il-grupp tal-placebo flimkien ma' ASA (12.9%). L-inċidenza ta' emorraġġja 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' emorraġġja maġġura mhux ċerebrali jew emorraġġja ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi.

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

*Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjonijiet avversi li seħħew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew rapportati b'mod spontaneju huma mniżżlin fit-tabella hawn taħt. 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 sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Rari hafna, mhux magħruf</b>
Disturbi tad-demem 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, emofilja A akkwizita, granuloċitopenija, anemija

Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (anġina vasospastika allergika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattojdi, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali (ġew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġini	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, Emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorraġija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorraġija pulmonari), bronkospazmu, pnewmonite interstizjali, pulmunte eosinofilika

Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali , dijarea, uġiġh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u l-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-inafzet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematsi, jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettriku, tessut konnettiv u l-ġhadam				Emorraġija muskolu-skelettriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-dem
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorraġija fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Il-ħin biex jaqgħad id-dem imtawwal, l-ġhad ta' newtrofili mnaqqas, l-ġhad ta' plejtleta imnaqqas		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### 4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' clopidogrel tista' twassal għal żieda fil-perijodu ta' emorraġija u sessegwentement kumplikazzjonijiet marbuta mal-emorraġija. Terapija xierqa għandha tiġi kkonfidrata jekk emorraġija tiġi osservata.

Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfużjoni ta' plejtlets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC04.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa produg, b'wieħed mill-metaboliti tiegħu ikun impeditur għall-aggregazzjoni ta' plejtlets. Clopidogrel irid jiġi metabolizzat b'enzimi ta' CYP450 biex jiproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel silettivament jimpedixxi l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettatur tal-plejtlet tiegħu P2Y<sub>12</sub> u l-attivazzjoni sussegwenti li ssir permezz ta' ADP tal-kumpless ta' glycoprotein GPIIb/IIIa, li b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets. Minhabba l-irbit irriversibbli, plejtlets esposti huma effettwati għall-kumplament tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkupru ta' funzjoni normali tal-plejtlets sseħħ f' rata konsistenti mar-rendiment tal-plejtlets. L-aggregazzjoni ta' plejtlets mnebbha b'agonisti li mhumix ADP hija wkoll impedita bl-imblokkar tal-amplifikazzjoni ta' attivazzjoni ta' plejtlets b'ADP rilaxxat.

Minhabba li l-metabolit attiv jiġi fformat b'enzimi ta' CYP450, li wħud minnhom huma polimorfiċi jew sugġetti għal impediment minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha ser ikollhom impediment xieraq għal plejtlets.

#### Effetti farmakodinamiċi

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'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 u 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 mijokardjaku, il-maġġoranza tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardjaku 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 jikkorrispondi, għal kull 1,000 pazjent trattat għal sentejn, ma' 10 [CI: 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw każ iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem, m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F' analiżi 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 kwalifikati differenti humiex vera jew b' kumbinazzjoni.

#### *Sindromu koronarju akut*

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina isntabbli jew infart mijokardijaku li mhux mewġa Q) u li seħħew fi żmien 24 siegħa mill-aktar episodju riċenti ta' uġiġh fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemja. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma iskemija ġdida jew enżimi kardijaci elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-ogħla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu każwalment magħżula għal clopidogrel (b' doża tal-bidu ta' 300 mg segwita b' 75 mg/jum, N=6,259) jew placebo (N=6,303), li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji standard oħra. Il-pazjenti kienu trattati sa sena. F' CURE, 823 (6.6%) pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċettatur GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ingħataw heparins lil aktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' emorragija bejn clopidogrel u placebo ma ġietx affettwata b' mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

L-għadd ta' pazjenti li għaddew mill-punt ta' riferiment primarju tat-tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI), jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp trattat b' clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp trattat bi placebo, tnaqqis ta' 20% fir-riskju relattiv (95 % CI ta' 10%-28%; p=0.0009) għall-grupp ittrattat b' clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f' pazjenti li kienu trattati b' mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminali perkutanja (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Każijiet kardjovaskulari ġodda (punt aħhari ta' riferiment primarju) kienu 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), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara 3 xhur ta' trattament, is-siwi osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx iżjed, filwaqt li r-riskju ta' emorragija ppersista (ara sezzjoni 4.4).

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

L-għadd ta' pazjenti li kellhom punt ta' riferiment aħhari ko-primarju (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija refrattorja) kien 1,035 (16.5%) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 1,187 (18.8%) fil-grupp ittrattat bi placebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI of 6%-2%, p=0.0005) għall-grupp ittrattat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ittrattat bi placebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħħlu l-isptar għall-angina instabli.

Ir-riżultati miksuba f'popolazzjonijiet differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-ħtieġa ta' rivaskularizzazzjoni, età, generu sesswali, 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 ma' placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju aħhari ta' riferiment ta' tmiem (mewt CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju aħhari ta' riferiment (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija rifrattorja). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjimx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbħu l-parti totali tal-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fuq perijodu ta' żmien twil (bħal heparin/LMWH, antagonisti GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jibaxxu l-lipidi, imblokkaturi beta, u impedituri ACE). L-effikaċja ta' clopidogrel kienet osservata b'mod indipendenti mid-doża ta' ASA (75-325 mg darba kuljum).

F'pazjenti b'MI akut bis-segment ST elevat, is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel ġew evalwati f'2 studji każwali, ikkontrollati bi placebo u double-blind, CLARITY u COMMIT.

Il-prova CLARITY kienet tinkludi 3,491 pazjent li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (300 mg bħala doża inizjali, segwita b'75 mg/day, n=1,752) jew placebo (n=1,739), it-tnejn flimkien ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża inizjali, segwiti b'75 sa 162 mg/jum), sustanza fibrinolitika u, meta kien meħtieġ, heparin. Il-pazjenti ġew osservati għal 30 jum. Il-punt primarju ta' riferiment aħhari kien il-każ ta' arterja mtappna relatata ma' infart qabel mal-pazjent kien liċenzjat biex joħroġ mill-isptar, jew mewt jew MI rikorrenti qabel l-angiografija koronarja. Għal pazjenti li ma saritilhomx l-angiografija, il-punt aħhari prinċipali kien mewt jew infart mijokardjali mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li seta' joħroġ mill-isptar. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu jinkludu 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 years. B'kolloxx total ta' 99.7% pazjenti rċevew fibrinolitici (speċifiċi għal fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għal fibrin: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi beta, 54.7% impedituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp clopidogrel u 21.7% fil-grupp tal-placebo laħqu l-punt prinċipali aħhari, li jirrapreżenta tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p < 0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd tal-arterji assoċjati mal-infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-età u l-generu sesswali tal-pazjent, il-lok tal-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika hew heparin użat.

L-għamla fattorjali 2x2 tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu di żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugestivi t'hekk (i.e. ST elevat, ST imniżżel jew bundle-branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/jum, n=22,961) jew il-placebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/jum), għal 28 jum jew sakemm ġew illicenzjati mill-isptar. Iż-żewġ punti aħharin prinċipali ta' riferiment kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jseħħ infart ieħor, puplesija jew mewt. Il-popolazzjoni kienet tinkludi 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% pazjenti li rċevew fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7% (p=0.029), u r-riskju relattiv tal-kombinazzjoni tal-infart mill-ġdid, puplesija jew mewt b'9% (p=0.002), li jirrapreżenta tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqies l-età, il-generu sesswali, il-kura bi jew mingħajr fibrinolitici, u kien osservat kmieni sa minn 24 siegħa.

#### Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y<sub>12</sub> f'Sindromu Koronarju Akut

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y<sub>12</sub> għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f'Sindromu Koronarju Akut (ACS - *acute coronary syndrome*) ġiet evalwata f'żewġ studji mħallsin mill-investigatur u magħmula b'mod arbitrarju (ISS *investigator-sponsored studies*) - TOPIC u TROPICAL-ACS - b'taġhrif dwar ir-riżultat kliniku.

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali taġħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemici rikorrenti (li jinkludu

trombozi akuta u subakuta minhabba stent (ST - *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urgenti mill-gdid. Ghalkemm il-beneficċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS ġie osservat fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* uriet żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, li sehhew l-aktar fil-faži ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l-avvenimenti ta' fsada waqt li tinzamm l-effikaċja.

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

Din il-prova open-label u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta' intervent koronarju perkutaneju (PCI- *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibituri aktar qawwi ta' P2Y<sub>12</sub> u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtliets permezz ta' żewġ sustanzi (DAPT -*de-escalated dual antiplatelet therapy*) jew ikomplu l-iskeda ta' dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST (STEMI - *ST-elevation-MI*) jew Infart 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 taht studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

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

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

Din il-prova magħmula b'mod arbitrarju u *open-label* kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pozittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħažlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Granet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Granet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Granet 8-14) (n=1304), flimkien ma' ASA ( $< 100$  mg/ġurnata). F'Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejtliets (PFT - *platelet function testing*). Il-pazjenti li kienu fuq prasugrel biss komplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

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

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

kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll (p=0.14).

### Terapija b'Żewġ Mediċini kontra l-Plejtliets (DAPT-Dual Antiplatelet Therapy) f'IS Akut Minuri jew riskju Moderat għal Għoli ta' TIA

DAPT bit-tehid flimkien ta' clopidogrel u ASA bhala trattament sabiex tippreveni attakk ta' puplesija wara IS akut minuri jew riskju moderat għal għoli ta' TIA ġie evalwat f'żewġ studji magħmula b'mod arbitrarju u sponsorjati mill-investigatur (ISS- *investigator-sponsored studies*) – CHANCE u POINT – bit-tagħrif mill-eżitu tal-istudju jkunu dwar l-effikaċja u s-sigurtà klinika.

#### **CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events- clopidogrel f'pazjenti f'riskju għoli b'avvenimenti ċerebrovaskulari akuti li ma jinkapaċitawx*)

Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo, *double-blinded*, multiċentrika u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 5,170 pazjent Ċiniż b'TIA akut (punteġġ ABCD2  $\geq 4$ ) jew bi puplesija akuta minuri (NIHSS  $\leq 3$ ). Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew ASA *open-label* fl-ewwel ġurnata (bid-doża tvarja minn 75 sa 300 mg, skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jagħmel it-trattament). Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp clopidogrel-ASA rċewew doża ta' kkargar ta' 300 mg ta' clopidogrel fl-ewwel ġurnata, segwita minn doża ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum mit-2 jum sa jum 90, u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 21. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp tal-ASA rċewew verżjoni ta' placebo ta' clopidogrel fl-ewwel jum sad-90 jum u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 90.

Ir-rizultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien kwalunkwe avveniment ġdid ta' puplesija (iskemika jew emorraġika) fl-ewwel 90 jum wara IS akut minuri jew riskju għoli ta' TIA. Dan seħħ f'212-il pazjent (8.2%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 303 pazjenti (11.7%) fil-grupp t'ASA (proporzjon ta' periklu [HR, *hazard ratio*] ta' 0.68; intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI, *confidence interval*], 0.57 sa 0.81; P<0.001). IS seħħ 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 seħħet fi 8 pazjenti f'kull wiehed miż-żewġ gruppi ta' studju (0.3% minn kull grupp). Emorraġija moderata jew severa seħħet 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-iżjed lejn il-Plejtliets f'TIA Ġdid jew Puplesija Iskemika Minuri*)

Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo, multiċentrika, *double-blinded* u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 4,881 pazjent internazzjonali b'TIA akut (punteġġ ABCD2  $\geq 4$ ) jew puplesija minuri (NIHSS  $\leq 3$ ). Il-pazjenti kollha fiż-żewġ gruppi rċewew ASA *open-label* fl-ewwel jum sa jum 90 (50-325 mg skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jagħmel it-trattament). 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 plaċebo fl-ewwel jum sa jum 90.

Ir-rizultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien it-total tal-avvenimenti iskemici maġġuri (IS, MI jew mewt minn avveniment vaskulari iskemiku) fid-90 jum. Dan seħħ 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-rizultat sekondarju tal-istudju ta' IS seħħ 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-rizultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t'emorraġija maġġuri seħħet 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 seħħet 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. Saret distribuzzjoni t'avvenimenti maġġuri iskemiċi u t'emorraġiji maġġuri matul il-kors taż-żmien skont it-trattament 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-trattament li ġie assenjat f'CHANCE u POINT**

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

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

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

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età  $\geq 75$  sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklju tax-xellug  $< 45\%$ ; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS<sub>2</sub> kien ta' 2.0 (margni ta' 0-6).

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

Tlieta u sebghin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorgġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġgħu rashom jew xi riskju

speċifiku ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jiehu l-VKA.

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

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

### Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'dożi li jibqgħu jogħlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombożi (PICOLO), clopidogrel gie evalwat f'dozi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5  $\mu\text{M}$  ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkagunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/gurnata ta' clopidogrel.

F'studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-twelid u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb kongenitali ċjanotiku u megħjuna b'devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg ( $n=467$ ) jew placebo ( $n=439$ ) flimkien ma' terapija konkomitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurġija tattieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajnunha u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taħt studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombożi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 gurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li 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 kirurġika 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' bijodisponibilità relattiva fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit prinċipali ta' ċirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment fit-aktar għolja meta mqabbel mal-pillola awtorizzata.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit malajr b'rata mgħaġġla. L-oġġla livelli medji ta' clopidogrel mhux mibdul fil-plażma (madwar 2.2-2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħħew madwar 45 minuti wara d-doża. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skont l-eliminazzjoni fl-urina tal-metaboliti ta' clopidogrel.

### Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit (mhux attiv) ċirkolanti prinċipali jintrabtu b'mod riversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* fuq medda sħiħa ta' koncentrazzjonijiet.

### Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. In vitro u in vivo, clopidogrel jiġi metabolizzat f'żewġ passaġġi metabolici ewlenin: wiehed permezz ta' esterases u li jwassal għall-idrolisi fid-derivat mhux attiv ta' carboxylic acid (85% ta' metaboliti ċirkolanti), u l-passaġġ l-iehor li jsir permezz ta' cytochromes multipli ta' P450. Clopidogrel huwa l-ewwel metabolizzat għal metabolit intermedjarju ta' 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu sussegwenti tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel jirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivat ta' 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 attiv ta' thiol li jkun ġie iżolat in vitro, jintrabat malajr u b'mod riversibbli mar-riċettaturi tal-plejtlets, u b'hekk jimpedixxi aggregazzjoni ta' plejtlets.

Is- $C_{max}$  tal-metabolit attiv huwa għoli d-doppju wara doża waħda ta' 300 mg clopidogrel inizjali bħal ma hu wara erbat ijiem b'doża ta' manteniment ta' 75 mg.  $C_{max}$  iseħħ madwar 30-60 minuta wara li tingħata d-doża.

### Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel tikkettat b'<sup>14</sup>C fil-bniedem, madwar 50% kien eliminat fl-awrina u madwar 46% fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża waħda meħuda mill-ħalq ta' 75 mg, clopidogrel għandu half-life ta' madwar 6 sigħat. Il-half-life ta' eliminazzjoni tal-metabolit ċirkolanti (mhux attiv) kien ta' 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

### Farmakoġenetika

CYP2C19 hu involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv u tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Il-farmakokinetici tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u l-effetti kontra l-plejtlets, kif imkejla b'assaġġi ta' aggregazzjoni ta' plejtlets eks vivo, iwarjaw skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19\*1 jikkorrispondi għal metabolizmu funzjonali shiħ waqt li l-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jgħoddu għall-maġġoranza ta' alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-bniedem Kawkasi (85%) u (99%) f'metabolizzaturi batuti Ażjatici. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu nieqes jew imnaqqas jinkludu huma inqas frekwenti u jinkludu CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 u \*8. Pazjent bi stat ta' metabolizzatur batut ser ikollu żewġ alleli mingħajr funzjonikif imfisser hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi tal-metabolizzatur batut CYP2C19 huma madwar 2% għal Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċiniżi. Jistgħu jsiru tests sabiex jiġi stabbilit l-ġenotip CYP2C19 ta' pazjent.

Studju inkroċjat ta' 40 individwu b'saħħithom, 10 kull wiehed fl-erba' gruppi tal-metabolizzatur ta' CYP2C19 (ultrarapidu, estensiv, intermedjarju u batut), ivvalorizza r-risponsi farmakokinetici u kontra l-plejtlits meta ngħataw 300 mg segwiti minn 75 mg /jum u 600 mg segwiti minn 150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (stat fiss). Ma dehrux differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni attiva tal-metabolit u l-impediment medju ta' aggregazzjoni ta' plejtlits (IPA) bejn il-metabolizzaturi ultrarapidi, estensivi u intermedjarji. F'metabolizzaturi batuti, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit tnaqqset minn 63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg, risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi batuti b'IPA medju (5  $\mu$ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedjarji. Meta metabolizzaturi batuti rċewew il-programm ta' kura ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit kien ikbar minn dak tal-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, l-IPA kien ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), li kienu akbar minn dawk tal-metabolizzaturi batuti li rċewew il-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg u kien simili għall-gruppi l-oħra ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 li qed jirċievu l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Doża xierqa għall-programm ta' kura ta' din il-popolazzjoni ta' pazjenti għadha ma ġietx stabbilita minn riżultati ta' provi klinici.

B'mod konsistenti mar-riżultati t'hawn fuq, f'meta-analizi li kien jinkludi 6 studji ta' 335 individwu ttrattat b'clopidogrel fi stadju fiss, intwera li l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tnaqqset bi 28% għall-metabolizzaturi intermedjarji, u 72% għall-metabolizzaturi batuti filwaqt li l-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlits (5  $\mu$ M ADP) tnaqqset b'differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament meta mqabbel ma metabolizzaturi estensivi.

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 minn aspett kliniku f'pazjenti trattati bi clopidogrel ma gietx ivvalorizzata fi provi prospettivi, każwali jew b'kontrolli. Madanakollu, kien hemm għadd ta' analiżi retrospektivi, sabiex dan l-effett jiġi evalwat f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għalihom hemm riżultati ta' ġenotipi. CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll bħala numru ta' studji ta' koorti ppubblikati

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 tal-istudji ta' koorti (Collet, Sibbing, Giusti), il-grupp ikkombinat ta' pazjenti bi stat intermedjarju jew batut kellhom rata ogħla ta' każijiet kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjali u puplesija) jew trombozi bi stent meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

F'CHARISMA u studju ta' koorti wieħed (Simon), zieda fir-rata tal-każ ġie

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wieħed mill-istudji ta' koorti (Trenk), l-ebda każ ta' zieda fir-rata ma ġie osservat li kien ibbażat fuq stat ta' metabolizzatur.

L-ebda wieħed minn dawn l-analiżi ma kienu ta' daqs xieraq sabiex jiġu osservati differenzi fir-riżultati ta' metabolizzaturi batuti.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetiċi tal-metabolit attiv ta' clopidogrel mhumiex magħrufa f'dawn il-popolazzjonijiet speċjali.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Wara dożi ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum, f'individwi b'mard tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) l-inibizzjoni għall-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP kien aktar baxx (25%) minn dak osservat f'individwi b'saħħithom, madanakollu, it-titwil fiż-żmien ta' hin ta' emorraġġi kien simili għal dak osservat f'individwi b'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Wara dożi ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, l-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlets mnebbħa mill-ADP kienet simili għal dik osservata f'individwi b'saħħithom. Il-hin medju ta' tidwim ta' emorraġġi kien ukoll simili fiż-żewġ gruppi.

#### *Razza*

Il-prevalenza ta' alleli ta' CYP2C19 li jirriżultaw f'metaboliżmu intermedjarju u dgħajjed ta' CYP2C19 ivarja skont ir-razza/etniċità (ara Farmakoġenetika). Skont il-letteratura medika, hemm biss tagħrif ristrett dwar il-popolazzjonijiet Ażjatiċi sabiex wieħed ikun jista' jassessja l-implikazzjoni klinika miksuba tal-ġenotip ta' dan is-CYP f'każijiet kliniċi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Waqt studji mhux kliniċi fil-firien u l-babwini, l-aktar effetti frekwenti osservati kienu bidliet fil-fwied. Dawn sehhew f'dożi li jirrapreżentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni osservata fil-bniedem li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum u kienu bħala 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'dożi għoljin ħafna, giet irrapurtata tollerabilità baxxa fl-istonku (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 ġimgħa lil ġrieden u 104 ġimgħa lil firien meta ngħataw doża 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 ntwera li ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ingħata lil firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien 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' eċċipjenti**

*Il-qalba tal-pillola:*

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline

Hydroxypropylcellulose (E463)

Crospovidone (tip A)

Żejt veġetali idroġenat

Sodium laurilsulfate

*Il-kisi:*

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 4000

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

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

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg ebda kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali

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

Folji perforati li jitqaxxru ta' doża waħda, folji pperforati ta' doża waħda tal-aluminju-alumiju u fliexken tal-HDPE b'għotjien tal-polypropylene jew għeluq rezistenti għat-tfal tal-polypropylene u b'dessikant tas-silika ġel

Folji pperforati li jitqaxxru li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pilloli miksija b'rita.

Folji pperforati li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita

Fliexken li fihom 30 jew 100 pillola miksija b'rita.

Pakketti kalendarji ta' folji pperforati ta' aluminju/aluminju li fihom 28x1 pilloli miksija b'rita.

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

## 8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/540/001	Kartun ta' 14x1 pilloli miksija b'rita ġo folji pperforati ta' doża waħda li jitqaxxru tal-aluminju-aluminju
EU/1/09/540/002	Kartun ta' 28x1 pilloli miksija b'rita ġo folji pperforti ta' doża waħda li jitqaxxru tal-aluminju-aluminju
EU/1/09/540/003	Kartun ta' 30x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/09/540/004	Kartun ta' 50x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/09/540/005	Kartun ta' 84x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/09/540/006	Kartun ta' 90x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/09/540/007	Kartun ta' 100x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/09/540/008	Fliexken tal-HDPE ta' 30 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/009	Fliexken tal-HDPE ta' 100 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/010	Kartun ta' 14x1 -il pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/011	Kartun ta' 28x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/012	Kartun ta' 30x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/013	Kartun ta' 50x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/014	Kartun ta' 84x1 film- pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/015	Kartun ta' 90x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/016	Kartun ta' 100x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/09/540/017	Kartun ta' 28x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju/aluminju f'pakketti kalendarjani ta' doża waħda

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Lulju 2009  
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Mejju 2014

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{JJ xahar SSSS}>

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
L-Ungerija

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Il-Bulgarija

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Mhux applikabbli.



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

### KARTUNA TA' BARRA

#### 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

#### 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

#### 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

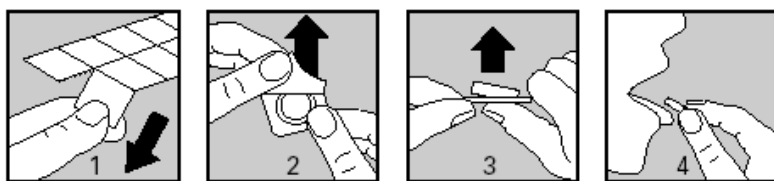
Fih lattsosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### 4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14x1 pilloli miksija b'rita  
28x1 pillola miksija b'rita  
30x1 pillola miksija b'rita  
50x1 pillola miksija b'rita  
84x1 pillola miksija b'rita  
90x1 pillola miksija b'rita  
100x1 pillola miksija b'rita

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

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



1. Issepara ċellula waħda ta' folja individwali mill-kumplement tal-istrippa billi tqatta' b'attenzjoni madwar il-perforazzjoni madwarha.
2. B'attenzjoni qaxxar is-saff tal-karta ta' taħt.
3. Imbotta l-pillola 'l barra.
4. Qiegħed il-pillola go ħalqek u ibla' bl-ilma jew likwidu ieħor.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

**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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

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

EU/1/09/540/001	14x1-il pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/002	28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/003	30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/004	50x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/005	84x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/006	90x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/007	100x1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel Teva 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 (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1pillola miksija b'rita)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lattsju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14x1 pillola miksija b'rita  
28x1 pillola miksija b'rita  
30x1 pillola miksija b'rita  
50x1 pillola miksija b'rita  
84x1 pillola miksija b'rita  
90x1 pillolamiksija b'rita  
100x1 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

**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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

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

EU/1/09/540/010	14x1-il pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/011	28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/012	30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/013	50x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/014	84x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/015	90x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/016	100x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/540/017	28x1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel Teva 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN



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

**FOLJA (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pilloli miksija b'rita)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA TA' XAHAR**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Jiem tal-kalendarju

Tne

Tli

Erb

Ham

Ġim

Sib

Hadd

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel Teva 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lattsju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

**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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

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

EU/1/09/540/008 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/09/540/009 100 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel Teva 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-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN (30 jew 100 pillola miksija b'rita)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Clopidogrel Teva 75mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

użu orali

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

30 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Clopidogrel Teva u għalxiex jintuża

Clopidogrel Teva fih clopidogrel u jappartjeni għal grupp ta' medicini msejja prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet zgħar ħafna fid-demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

Clopidogrel Teva jittieħed minn adulti biex inaqqas ir-riskju li jiffurmaw ċapep tad-demm (trombi) fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassel għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt)

Inghatajt Clopidogrel Teva biex jitnaqqas ir-riskju li jiffurmaw ċapep tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- Kellek ugiġh sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardjaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.. Inti tista' wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid ( sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġh u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- 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. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-demm u ma jhallux capep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-teħid flimkien ta' Clopidogrel Teva u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Teva u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Teva

### Tihux Clopidogrel Teva:

- Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.
- Jekk qed tbatu minn kundizzjoni oħra li qed tikkagina emorragija bħal ulċera fl-istonku.

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Teva:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
  - disturb fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
  - ferita serja riċenti;
    - operazzjoni riċenti (anki tas-snien);
    - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- Kellek xi embolu f'arterja ta' mohħok (piplesija iskemika) li sehhet fl-aħħar sebat 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-mohħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel Teva:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat.
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih ukoll jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (li hi magħrufa wkoll bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġila taħt il-ġilda li jista' jidher bħala dbabar ħomor irqaq, bi jew mingħajr gheja kbira mhux spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn (suffejra) (ara s-sezzjoni 4 dwar 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' thassib. Madankollu, jekk inti mħasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikku8ntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara s-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

### Mediċini oħra u Clopidogrel Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Xi mediċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel Teva u viċi-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
  - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d-demm,
  - medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,
  - l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
  - ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,



- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini li jittrattataw it-taqlib fl-istonku.
- fluconazole jew voriconazole, mediċini użati għal kura ta' infezzjonijiet minħabba moffa.
- efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċini li jikkuraw id-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina 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 hassejt uġiġh qawwi f' sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika ħafifa fis-severità tagħha, jista' jingħatalek Clopidogrel Teva flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f' ħafna mediċini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f' perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f' cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

### **Clopidogrel Teva ma' ikel u xorb**

Clopidogrel Teva jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### **Tqala u treddiġh**

Ikun aħjar li ma tihux din il-mediċina waqt it-tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiehu Clopidogrel Teva, ikkonsulta minnufih mat-tabib tiegħek peress li hu rakkomandat li ma tiehux clopidogrel meta tkun tqila.

M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu din il-mediċina.

Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda', għarrarf lit-tabib qabel tibda tiehu din il-mediċina.

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

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

### **Clopidogrel Teva fih lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### **Clopidogrel Teva fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Teva**

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

Id-doża rakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejha 'fibrillazzjoni atrijali' (il-qalb tħabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Teva kuljum, meħuda mill-ħalq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojtt u fl-istess hin kull jum.

Jekk kellek uġiġh sever f' sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Clopidogrel Teva (pillola 1 jew 2 ta' 300 mg jew 4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Teva kuljum kif imsemmi 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 hafifa fis-severità tagħha, it-tabib tiegħek jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Teva (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad, id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Teva kuljum kif deskritt aktar 'il fuq flimkien ma' acetylsalicylic acid għal 3 gimgħat. Imbagħad it-tabib se jagħmillek riċetta għal jew Clopidogrel Teva waħdu jew acetylsalicylic acid waħdu.

Għandek tieġu Clopidogrel Teva sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

### **Jekk tieġu Clopidogrel Teva 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 tieġu Clopidogrel Teva**

Jekk tinsa tieġu doża ta' Clopidogrel Teva, imma tiftakar fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tas-soltu tiegħek, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tieġu d-doża għal aktar minn 12-il siegħa, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tieġu.

Għad-daqs tal-pakkett ta' 28x1 pilloli, tista' tiċċekkja il-jum meta l-aħħar li ħadt il-pillola ta' Clopidogrel Teva billi tirreferi għal kalendarju stampat fuq il-folja.

### **Jekk tieqaf tieġu Clopidogrel Teva**

**M'għandekx tieqaf tieġu t-trattament sakemm jgħidlek tagħmel hekk it-tabib tiegħek.** Ikkuntattja t-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel twaqqaf.

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.

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

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taħt il-ġilda bħala tikek ħomor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet' ).
- nefha fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

**L-aktar effett kollaterali komuni rapportat bi Clopidogrel Teva hu l-emorraġija.** Sintomi ta' emorraġija jistgħu jseħħu bħala emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbenġil, ematoma (generalment fsada jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. t-tbenġil, ematoma (generalment emorraġija jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ, emorraġija fl-istonku jew fl-imsaren jew demm fl-urina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorraġija fl-għajn, għewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

**Jekk tesperjenza emorraġija fuq perijodu ta' żmien twil, waqt li qed tieġu Clopidogrel Teva**

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demmm jiehu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf johrog. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tieghek tahdem. Ghal qtugh zghir u ferrimenti (ez. qtugh ta' meta tqaxxar) m'ghandekx tinkwieta. Madankollu, jekk ghandek xi dubju, l-emorraġija ssir serja jew jekk ikollok emorraġija f'partijiet mhux mistennija ta' gismek, ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet')

Effetti kollaterali ohra jinkludu:

Effetti ohra komuni (li jistghu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10):

Dijarea, ugigh addominali, indigestjoni jew hruq ta' stonku.

Effetti mhux komuni (li jistghu jaffettwaw sa persuna 1 f' 100)

Ugigh ta' ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, hafna gass fl-iskonku jew fl-imsaren, raxx, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tmemnim u tirzih.

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

Vertigini, tkabbir tas-sider fl-irgiel.

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

Suffejra; ugigh addominali qawwi flimkien ma' jew minghajr ugigh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-soghla; reazzjonijiet allergici generalizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' gismek kollu b'skonfort generali f' daqqa sakemm thossok hazin); nefha fil-halq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; ugigh fil-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ugigh fil-gogi; ugigh muskolari; tibdil fit-toghma ta' l-ikel jew ma tibqax ittieghem l-ikel.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux maghrufa (il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-taghrif disponibbli): Reazzjonijiet ta' sensittivita' ecessiva b'ugigh fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm.

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif tahzen Clopidogrel Teva**

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

Tuzax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-flixxun jew il-folja, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'ghandux bzonn ta' kundizzjonijiet speċjali ta' hazna.

Tuzax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali visibli ta' deterjorament

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tieghek dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghandekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Clopidogrel Teva

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulfate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Teva fih lactose' u 'Clopidogrel Teva fih is-sodium'):
  - Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidone (tip A), żejt veġetali idroġenat u sodium lauril sulfate u
  - Il-kisi tal-pillola: lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 4000, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).

### Kif jidher Clopidogrel Teva u l-kontenut tal-pakkett:

- Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża għal roża ċar, miksija b'rita, f'għamla ta' kapsula. Naħa waħda mill-pillola tkun intaljata b'"93". In-naħa l-oħra tal-pillola hija intaljata bin-numru "7314".
- Clopidogrel Teva jiġi
  - Folji li jitqaxxru /aluminju/aluminju 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola;
  - Folji ipperforati ta' aluminju/alumiju li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 or 100x1 pillola
  - Fliexken tal-HDPE li fihom għotjien tal-polypropylene jew għotjien tal-polypropylene rezistenti għat-tfal b'dessikant tas-silika ġel li fihom 30 jew 100 pillola.
  - Pakketti kalendarjani ta' folji pperforati ta' aluminju/aluminju li fihom 28x1 pillola

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Jekk jogħġbok innota li l-istruzzjonijiet dwar kif tneħhi l-pillola mill-folja qed jingħataw fuq il-kartuna ta' barra tal-folji li jitqaxxru.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Teva B.V.,  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

Manifattur:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13,  
4042 Debrecen,  
L-Ungerija

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

Balkanpharma Dupnitsa AD  
3 Samokovsko Shosse Str.,  
Dupnitsa 2600,  
Il-Bulgarija

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

TEVA GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140208

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy

Tel: +39 028917981

Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.**

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