

**ANNEX 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.

*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 jiehdu 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 jogħbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

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

Pożoloġija

- Adulti u anzjani  
Clopidogrel għandu jinghata 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 mijokardijaku mhux mewga Q): it-ttrattament b'clopidogrel għandu jiġi mibdi b'doza inizjali waħda ta' 300 mg u mbagħad 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 bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija inizjali ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis sustanzi trombotiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ta' aktar minn 75 sena clopidogrel għandu jiġi mibdi mingħajr doża tal-bidu. Terapija kombinata għandha tiġi mibdija kemm jista' jkun malajr wara li jibdew 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).

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

Jekk doża ma tittehidx

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba 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 dijasteżi 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 emorraġija (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 sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwijin 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 kardjaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-għoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-ħalq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġija (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħzel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlets huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jiehdu clopidogrel qabel ma tiġi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittiehed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

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

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

Ġiet rapportata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) b' mod rari hafna 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-kliwi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plazmaferesi.

#### *Emofilja akwiżita*

Ġiet irrapportata l-emofilja akwiżita wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ikkonfermati u izolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attiv (aPTT) bi fsada jew minghajr, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akwiżita. Pazjenti b'dijanjsi kkonfermata ta' emofilja akwiżita għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

#### *Puplesija iskemika riċenti*

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

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

Farmakogenetika: F'pazjenti li għandhom metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2C19, clopidogrel f'dozi rakkomandati jiffurmaw inqas mis-sustanza attiva ta' clopidogrel u għandhom inqas effett fuq il-funzjoni tal-plejtlets. 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 skorraġit (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 zieda 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 skorraġit (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 ġiet 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 newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda 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 emorragiji. 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 jiehdu din il-medicina.

##### *Sodium*

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles 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' effett addizzjonali. It-tehid fl-istess hin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-halq:* mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorragiji (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 hin ta' clopidogrel ma' warfarina jżid ir-riskju ta' emorragiji minhabba effetti indipendenti ta' emostasi.

*Inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa:* clopidogrel għandu jintuza 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 ittiehid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorragija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorragija. Għalhekk, meta jittiehdu 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-tehid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaġuna riskju oghla ta' emorragija. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Thrombolitiċi:* is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi tal-fibrini u mhux fribrini u heparins ġiet eżaminata f' pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inciżenza ta' emorragija 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 žid l-emorragija moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorragija gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

#### *Terapija oħra meħuda fl-istess hin*

##### 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'żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal żieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal żieda fl-inibizzjoni tal-plejtlits, li b'mod partikulari jistgħu jzidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin 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 mnaqqs 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 skorraġit (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li huma inibituri qawwjin 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 wahdu fl-istess hin 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 hin ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skorraġit (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis notevoli iżgħar fl-espożizzjoni tal-metabolit ġie osservat għal pantoprazole jew lansoprazole. Il-konċentrazzjonijiet 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' H<sub>2</sub> jew antaċidi jinterferixxu mal-attività kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.

*Terapija antiretrovirali (ART-anti-retroviral therapy) msaħħa*: Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapiji antiretrovirali msaħħin huma f'riskju oġġla 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 spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reġgħu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkgargar b'clopidogrel. L-inibizzjoni medja tal-plejtlits tista' titnaqqas bl-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u ritonavir. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' clopidogrel ma' terapija b'ART imsaħħa għandu jiġi skoragġut.

*Prodotti medicinali oħra:* Għadd ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti medicinali 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 ġietx 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-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide seħhet minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minħabba r-riskju ta' żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti medicinali li jitneħhew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti 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 dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaħxu l-kolesterol, vażodilaturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (li jinkludu l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Bħal ma jiġri ma' inibituri orali oħra ta' P2Y12, it-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.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bhala 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, h̄las 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. Bhala 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-h̄ila biex issuq u thaddem magni**

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### *Sommarju tal-profil ta' sigurtà*

Clopidogrel gie 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 general, 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 taht. 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' emorragija kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' każi severi kienet simili għal clopidogrel u ASA.

F'CURE ma kienx hemm eċċessi ta' emorragiji 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' emorragija fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA (17.4%) vs. Il-grupp tal-placebo flimkien ma' ASA (12.9%). L-inċidenza ta' emorragija 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' emorragija maġġura mhux ċerebrali jew emorragija 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 taht. Il-frekwenza tagħhom hi definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), 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 maghruf</b>  |
|--|---------------|---|---|--|
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika      |               | Tromboċitopenija , lewkopenija, esinofilja  | Newtropsenja, li jinkludi newtropsenja severa | Purpura tromboċitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitosi,, tromboċitopenija severa, 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                   |               | Emorraġġja 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), bronkospażmu, pnewmonite interstizjali, pulmonte 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-inafaret (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-skeletriku, tessut konnettiv u fl-ġhadam |  |   |                             | Emorraġija muskolu-skeletriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja  |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja                |  | Ematurja  |                             | Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm  |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata    | Emorraġija fis-sit tat-titqib                                      |   |                             | Deni   |

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

\* Informazzjoni li għandha x' taqşam 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 kkonsiderata jekk emorraġija tiġi osservata.

Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittieħed 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 prodrug, b'wieħed mill-metaboliti tiegħu ikun impeditur għall-aggregazzjoni ta' plejtlets. Clopidogrel irid jiġi metabolizzat b'enzimi ta' CYP450 biex jipproduċi 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-kumplex ta' glycoprotein GPIIb/IIIa, li b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets. Minhabba l-irbit irriversibbli, plejtlets esposti huma effettwati għall-kumplement 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 mnebbħa b'agonisti li mhumiex 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 polimorfici jew suġġetti għal impediment minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha ser ikollhom impediment xieraq għal plejtlets.

#### Effetti farmakodinamiċi

Dozi ripetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew 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'5 studji double-blind li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY u COMMIT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombosi li ntweriet permezz ta' infart mijokardjali riċenti (<35 jum), puplesija iskemika riċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali (peripheral arterial disease (PAD)). Il-pazjenti kienu magħzula 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 mijokardjaku, 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'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni kwalifikanti (infart mijokardjaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-akbar (fejn intlaħqet rilevanza statistika b' $p=0.003$ ) f'pazjenti li ddaħhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardjaku) (RRR=23.7%; CI: 8.9 sa 36.2) u aktar dgħajjef (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3%; CI: -5.7 sa 18.7 [ $p=0.258$ ]). F'pazjenti li ddaħhlu fil-prova minhabba infart mijokardjaku 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  $\leq 75$  sena.

Peress li l-prova CAPRIE ma kellhiex is-saħħa li tevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fit-tnaqqis relattiv fir-riskju bejn kundizzjonijiet kwalifikanti differenti humiex vera jew b'kombinazzjoni.

### *Sindromu koronarju akut*

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina isntabli jew infart mijokardjaku li mhux mewġa Q), u li sehew 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 enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oġhla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu każwalment magħzula għal clopidogrel (b'doża tal-bidu ta' 300 mg segwita b'75 mg/jum, N=6,259) jew plaċebo (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 plaċebo ma gietx 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 mijokardjaku (MI), jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp trattat b'clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp trattat bi plaċebo, tnaqqis ta' 20% fir-riskju relattiv (95 % CI ta' 10%-28%;  $p=0.00009$ ) 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 gie 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 gie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħhlu l-isptar għall-angina instabbli.

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'analiżi post-hoc f'2,172 pazjent (17% tal-popolazzjoni totali ta' CURE) li kellhom stent impoġġija (Stent-CURE), id-dejta wriet li clopidogrel imqabbal 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 ohra akuti u fuq perijodu ta' żmien twil (bħal heparin/LMWH, antagonisti GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaxxu 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'kollox 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-hin 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 il-liċenzjati mill-isptar. Iż-żewġ punti aħharin prinċipali ta' riferiment kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jsehħ 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-risku relattiv tal-kombinazzjoni tal-infart mill-ġdid, puplesija jew mewt b' 9% (p=0.002), li jirrappreżenta tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehed iqies l-età, il-ġeneru 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' tagħrif dwar ir-riżultat kliniku.

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f' avvenimenti iskemici rikorrenti (li jinkludu trombozi akuta u subakuta minħabba stent (ST - *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid. Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS ġie osservat fl-ewwel ġranet wara li beda t-trattament. F' kuntrast, analiżi *post-hoc* uriet zidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, li sehhew l-aktar fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l-avvenimenti ta' fsada waqt li tinzamm l-effikaċja.

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

Din il-prova open-label u magħmula b' mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta' intervent koronarju perkutaneju (PCI- *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur 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 għaż-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaż-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid 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 minħabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma ġiet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemici (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 pożittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B' mod arbitrarju l-pazjenti ntgħażlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Ġranet 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-plejtlits (HPR - *high platelet reactivity*). Jekk  $l\text{-HPR} \geq 46$  unità, il-pazjenti reġgħu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/ġ għal 11.5 xhur; jekk  $l\text{-HPR} < 46$  unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/ġ għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-fergħa tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew segwiti għal sena.

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad  $\geq 2$  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).

### *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-placebo, magħmul f'postijiet varji, *double-blind* u *randomized* u li qabbel clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) ma' placebo + 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; emorragija intracerebrali preċedenti; trombocitopenja sinifikanti (għadd tal-plejtlits  $< 50 \times 10^9/l$ ); il-bżonn ta' clopidogrel jew antikoagulant 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 minħabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorgġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jweggħu 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-antiarrimici, 52.1 % l-beta-blokkanti, 54.6 % l-inibituri ACE u 25.4 % l-istatins.

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'doži li jibqgħu jogħlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' tromboži (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f'doži konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 µM ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehdu 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 plaċebo (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' għajnnu u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taħt studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess ħin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, tromboži 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-plaċebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiz-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plaċebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkomplija 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' tkomplija fit-tul.

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit malajr b'rata mgħaġġla. L-oġhla 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 reversibbli 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-dożagġ. 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.

### Farmakogenetika

CYP2C19 hu involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv u tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Il-farmakokinetiċi 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 Ażjatiċi. 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 wieħed fl-erba' gruppi tal-metabolizzatur ta' CYP2C19 (ultrarapidu, estensiv, intermedjarju u batut), ivvalorizza r-risponsi farmakokinetiċi u kontra l-plejtlits meta ngħataw 300 mg segwiti minn 75 mg /jum u 600 mg segwiti minn 150 mg/jum, kull wieħed 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 rċevew 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 rċevew 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 kliniċi.

B' mod konsistenti mar-riżultati t' hawn fuq, f' meta-analiżi 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 aspekk kliniku f' pazjenti trattati bi clopidogrel ma ġietx 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 oghla ta' kazijiet kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjali u puplesija) jew trombozi bi stent meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

L-ebda wiehed minn dawn l-analizi 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 dozi 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' emorraġiji 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 dozi 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' emorraġiji kien ukoll simili fiż-żewġ gruppi.

#### *Razza*

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

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

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

F'dozi għoljin hafna, ġiet irrapurtata tollerabilità baxxa fl-istonku (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 ġimgħa lil ġrieden u 104 ġimgħa lil firien meta ngħataw dozi 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 (fit 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 jeħtieġ ebda kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali

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

**ANNEX 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

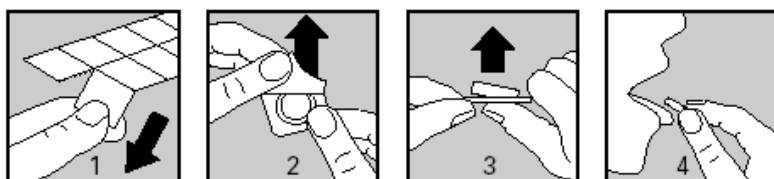
Fih lattosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### 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 JINTLAĦAQQ 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-ricetta 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 MEDIĊINALI**

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 MEDIĊINALI**

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

Ħam

Ġim

Sib

Ħadd



**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**

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 JINTLAĦAQQ 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**

Clpidogrel 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-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 b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek 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 taħżen 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 żgħar 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' jwassal 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 trid tingħata wkoll 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).
- 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-tehid 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 magħgura.

## 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 (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.
- Jekk qed tbatu minn kundizzjoni oħra li qed tikkagina emorraġija bħal ulċera fl-istonku.

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek 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-demem 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' moħħok (piplesija iskemika) li seħhet 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.

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 taht il-ġilda li jista' jidher bħala dbabar ħomor irraq, bi jew mingħajr għeja 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-demem. Għal qtugħ minuri u ferrimenti eż., meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan ġeneralment mhux ta' tħassib. Madankollu, jekk inti mħasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikku8ntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara s-sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jordna testijiet tad-demem.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lit-tfal għax ma taħdimx

### Medicini oħra u Clopidogrel Teva

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

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
  - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittieħdu mill-halq, medicini użati biex irraqu d-demem,
  - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex steroidi, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
  - o l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
  - o ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,
  - o inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), medicini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,

- rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jewesomeprazole, mediċini li jitrattataw it-taqlib fl-istonku.
- fluconazole jew voriconazole, mediċini użati għal kura ta' infezzjonijiet minhabba 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-kancer,
- 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).

Jekk hassejt uġiġh qawwi f'sidrek (anġina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jingħatalek Clopidogrel Teva flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna 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 joħloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

### **Tqala u treddiġh**

Ikun aħjar li ma tiħux 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 tieħu din il-mediċina. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tieħu Clopidogrel Teva, ikkonsulta minnufih mat-tabib tiegħek peress li hu rakkomandat li ma tieħux clopidogrel meta tkun tqila.

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

Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda', għarraf lit-tabib qabel tibda tieħu 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 tieħu 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 tieħu Clopidogrel Teva**

Dejjem għandek tieħu 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 vojta u fl-istess hin kull jum.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Teva (pillola 1 ta' 300 mg jew 4 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.

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

### **Jekk tiehu Clopidogrel Teva aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Teva**

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

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

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 tiehu Clopidogrel Teva**

**M'għandekx tieqaf tiehu 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' jkun minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demem.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-għajnejn (suffeja), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taħt il-gilda bħala tikek ħomor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- nefha fil-ħalq jew disturbi fil-gilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-gilda. Dawn jistgħu jkun 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, tbengil, ematoma (generalment fsada jew tbengil taħt il-gilda), l-immieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. t-tbengil, ematoma (generalment emorraġija jew tbengil taħt il-gilda), l-immieher 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 tiehu Clopidogrel Teva**

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



Effetti kollaterali oħra jinkludu:  
Effetti oħra komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10):  
Dijarea, uġiġħ addominali, indigestjoni jew ħruq ta' stonku.

Effetti mhux komuni (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 100)  
Uġiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligħ, stitikezza, ħafna gass fl-iskonku jew fl-imsaren, raxx, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnefnim u tirziħ.

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

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)  
Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f' daqqa sakemm thossok ħazin); nefħa fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

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

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

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

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

## **5. Kif taħzen Clopidogrel Teva**

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

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

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali ta' ħażna.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Clopidogrel Teva**

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksiya b' rita fiha 75mg ta' clopidogrel (bħala 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 vegetali 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 jigi
  - 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-folja li jitqaxxru.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-Germanja

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

**Ελλάδα**

Τηλ: +30 2118805000

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Teva UK Limited

Tel: +44 1977628500

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

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