

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (b'hala besilat [besilate]).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola roża, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel huwa 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 periferiċi.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li tipogġa *stent* wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Infart mijokardijaku akut b'segment ST elevat, flimkien ma' ASA f'pazjenti ttrattati bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika

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

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

¹ Age, Pressjoni tad-dem, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Požoloġija

- Adulti u anzjani

Clopidogrel għandu jinghata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg.

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg. Doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti < 75 sena t'età meta jkun hemm il-ħ sieb ta' intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b' Clopidogrel għandu jtkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi ogħla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jinghata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis- sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti trattati b'mod mediku li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età clopidogrel għandu jinbeda mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija kkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta' clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-ħin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu 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 epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorragika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku gravi.
- Fsada qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġija fil-kranju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tal-fsada u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw fsada għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar fsada minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, eparina (heparin), inibituri ta' glikoproteina (glycoprotein) IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-gbir mill-gdid 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' fsada inkluż fsada moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaci invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel m'għandux jibqa' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittieħed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel itawwal iż-żmien tal-fsada u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demem (speċjalment daww gastrointestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidogrel (wahdu jew flimkien ma' ASA) il-fsada tista' ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrapportaw fsada mhux tas-soltu (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Giet irrappurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroanġjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmaferesi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesija iskemika reċenti

- *Fil-bidu tat-terapija*
 - F'pazjenti b'IS akut minuri jew b'riskju moderat għal għoli ta' TIA, it-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits (clopidogrel u ASA) għandha tinbeda mhux aktar tard minn 24 siegħa minn meta l-avveniment ikun beda.
 - M'hemm ebda tagħrif fir-rigward tal-benefiċċju-riskju għal terminu qasir ta' terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'IS akut minuri jew f'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA b'passat mediku ta' emorragija intrakranjali (li mhijiex trawmatika).
 - F'pazjenti b'IS li mhijiex minuri, il-monoterapija b'clopidogrel għandha tinbeda biss wara 7 ijiem mill-avveniment.
- *Pazjenti b'IS li mhijiex minuri (NIHSS >4)*

Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.1).
- *IS minuri reċenti jew riskju moderat għal għoli ta' TIA f'pazjenti li għalihom l-intervent huwa indikat jew ippjanat*

M'hemm ebda tagħrif li jiddefendi l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'pazjenti li għalihom it-trattament b'endarerektomija karotidarja jew b'trombektomija intravaskulari hija indikata jew f'pazjenti fejn huwa ppjanat terapija ta' trombolisi jew antikoagulatorja. It-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Cytochrome P450 (CYP2C19)

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

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

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

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u 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 rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

L-esperjenza f'pazjenti b'mard moderat fil-fwied li jista' jkollhom dijatezi qed inixxu d-demmi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Clopidogrel Viatrix fih il-lattożju. Il-pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, b'defiċit totali għal-lactase jew malassorbiment ta' glukożju-galattożju m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

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

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

Antikoagulanti orali: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' antikoagulanti orali billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-għoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri tal-glikoproteina IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu l-inibituri tal-glikoproteina IIb/IIIa flimkien mal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Acidu aċetilsaliċiliku (acetylsalicylic acid - ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħaħ l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta mil-kollaġene (*collagen*). Madankollu, it-teħid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-hin tal- fsada li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u l-acidu aċetilsaliċiliku, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' fsada. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa sena (ara sezzjoni 5.1).

Eparina: fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minhabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett tal-eparina fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien mal-eparina 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 l-eparina, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' fsada. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li mhumiex u eparini giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tal-fsada klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-għoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet il-fsada moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fil-fsada gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

SSRIs: peress li l-SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-plejtlits u jzidu r-riskju ta' fsada, it-teħid 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 jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin ta' stimulatori ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

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

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

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

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

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

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

Terapija antiretrovirali (ART-anti-retroviral therapy) msaħħa

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

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' gietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital jew estrogeni (oestrogen).

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digossina (digoxin) jew teofillina (theophylline) ma għewx modifikati bl-amministrazzjoni flimkien ma' clopidogrel. L-antaċidi ma mmodifikawx kemm gie assorbit clopidogrel.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bhala prekawzjoni ma jsirx użu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider. Bhala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh m'għandux jtkompla waqt il-kura bi Clopidogrel Viatrix.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-ħila ta' sewqan u l-użu ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel gie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In general, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrISPETTIVAMENT mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY,

COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li l-prodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet irrapportata kienet fl-ewwel xahar tal-kura.

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

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'clopidogrel miżjud ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' trapjant ta' bypass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqghu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bypass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda totali ta' fsada fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA kontra l-grupp ta' placebo miżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skont linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bl-eparina.

F'COMMIT, ir-rata totali ta' fsada maġġuri mhux ċerebrali jew ta' fsada ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-zewġ 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-zewġ gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabt 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-zewġ 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 oħra li sehew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux magħruf*
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilija	Newtropsenja, inkluzja newtropsenja gravi	Purpura tromboċitopenika trombocitika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitozi, tromboċitopenija gravi, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux maghruf*
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immunitarja				Mard minn serum, reazzjonijiet anafilattojdi, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindrome awtoimmuni tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa partikolarment f'pazjenti bis-sottotip HLADRA4 (aktar ta' spiss fil-popolazzjoni Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, parestisija, sturdament		Tibdillet fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajjn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija gravi, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, ipotensjoni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux maghruf*
Disturbi respiratorji, toraciċi u mediastiniċi	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emottizi, emorraġija fil-pulmun), bronkospażmu, pulmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarrea, uġiġħ addominali, dispepsija	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, rimettar, nawża, stitikezza, flatulenza	Emorraġija tar-retroperitonew	Emorraġija gastrointestinali u tar-retroperitonew b'ezitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew linfoċitika), stomatite
Disturbi epatobiljari				Insuffiċjenza epatica akuta, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il- ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermide, sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiformi, Pustulosi eksantematosi ġeneralizzata akuta (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)), anġjoedema, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi tas-sistemi riproduttiva u s-sider			Gijanekomastija	
Disturbi muskoluskeltriku, tat-tessut konnettiv u fl-ġhadam				Fsada muskoluskeltriku (emartru), artrite, artralġija, mijalġija

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux maghruf*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-tiqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-għadd tan-newtrofili jonqos, l-għadd tal-plejtlits jonqos		

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

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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits eskl. eparina, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamici

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan zied progressivament u lahaq 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 tal-fsada reġgħu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, generalment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'7 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tinghata.

Infart mijokardijaku reċenti (MI), puplesija reċenti jew mard periferiku stabbilit tal-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b' aterotrombożi li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferiċi (PAD). Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp tal-infart mijokardijaku, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b' mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemiċi ġodda (infart mijokardijaku tal-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi tal-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fil-grupp ta' clopidogrel u 1 020 avveniment b' ASA (tnaqis tar-riskju relattiv (RRR) ta' 8.7%, [95% CI: minn 0.2 għal 16.4]; p=0.045), li jikkorrispondi, għal kull 1,000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem m'urietx xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F' analiżi tas-sottogrupp permezz ta' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b' relevanza statistika ta' p=0.003) f' pazjenti li ddaħħlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7%; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b' mod sinifikanti minn ASA) f' pazjenti b' puplesija (RRR = 7.3%; CI: minn -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F' pazjenti li ddaħħlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0%; CI: minn -22.5 sa 11.7 [p=0.639]). Barra minn hekk, l-analiżi tas-sottogrupp skont l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f' pazjenti ≤75 sena.

Peress li l-prova CAPRIE ma kinitx maħsuba biex tevalwa l-effikaċja f' sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fi tnaqqis ta' riskju relattiv attravers il-kondizzjonijiet ta' kwalifika humiex reali, jew riżultat ta' probabilità

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q) u li ddaħħlu fl-istudju f' 24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' wġiġh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oghla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) jew il-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F' CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r

rata relattiva ta' hruġ ta' demm bejn clopidogrel u l-placebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li nġhatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-placebo, li jissarraff fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; $p=0.00009$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bypass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li komplarriskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE kien assoċjat mat-tnaqqis fil-bżonn ta' kura trombolitika (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) u inibituri ta' GPIIb/IIIa (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%). In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi għall-kura) kien 1,035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1,187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-placebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-placebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu jiddaħħlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, età, sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analiżi *post-hoc* f' 2,172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma' placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għatt-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjimx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lir-riżultati totali tal-istudju.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċievew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1,752$) jew il-placebo ($n=1,739$), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien l-okkorrenza ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-angjogramma qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret langjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien awtorizzat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċievew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-placebo laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrappreżenta 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 ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'anormalitajiet fl-ECG sugġestivi ta' dan (jiġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) jew il-placebo ($n=22,891$), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm haġġu mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji tal-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċewew is-sustanzi fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7% ($p=0.029$), u r-riskju relattiv ta' infart ġdid, puplesija jew il-mewt b'9% ($p=0.002$), li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqis l-età, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innutat kmieni sa minn 24 siegħa.

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

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

Il-benefiċċju kliniku provdut bl-impedituri aktar qawwija ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji ewlenien tagħhom hu marbut ma' tnaqqis sinifikanti f'każijiet iskemici rikorrenti (li jinkludu trombożi tal-istent akuta u sottoakuta (ST, stent thrombosis), infart mijokardjali (MI, myocardial infarction), u rivaskularizzazzjoni urġenti). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS kien osservat matul il-jiem inizjali wara l-bidu tat-trattament. B'kuntrast, analiżi *post-hoc* wriet żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' emorraġija bl-aktar impedituri qawwija ta' P2Y₁₂, li prinċipalment seħħ fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar post-ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS kienu mfassla biex jiġi studjat kif wieħed jista' jilqa' għal każijiet ta' emorraġija waqt li tinzamm effikaċja.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute coronary syndrome – Iż-żmien ta' impediment bil-plejtlits wara Sindrome Koronarju Akut)

Din il-prova każwali, b'tikketta tingħaraf kienet tinkludu pazjenti b'ACS li kienu jeħteġu PCI. Pazjenti fuq l-aspirina u l-imblokkatur aktar qawwi P2Y₁₂ u mingħajr każ avvers wara xahar kienu assenjati biex jinjalbu fuq doża fissa ta' aspirina flimkien ma' clopidogrel (terapija ta' deskalazzjoni antiplatejtlet doppja (DAPT, de-escalated dual antiplatelet therapy) jew jibqgħu għadejjin bil-kors ta-mediċina tagħhom (DAPT mhux mibdul).

B'kollox, 645 minn 646 pazjent bi STEMI jew NSTEMI jew angina instabbli kienu analizzati (DAPT Deskalat ($n=322$); mhux mibdul DAPT ($n=323$)). Sussegwirsi għal sena waħda sar fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp deskalat ta' DAPT u 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mhux mibdul. Is-sussegwirsi medjan għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 jum. Il-karatteristiċi tal-koorti studjati kienu simili fiż-żewġ gruppi.

L-eżitu prinċipali, li jinkludi fih mewt kardjovaskulari, puplesija, rivaskularizzazzjoni urġenti u emorraġija BARC (Bleeding Academic Research Consortium (Konsorzju dwar ir-Riċerka Akademika fuq Emorraġiji)) ≥ 2 f'sena wara ACS, seħħ fi 43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT deskalat u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp DAPT mhux mibdul ($p < 0.01$). Id-differenza statistikament sinifikanti kienet prinċipalment dovuta għal inqas każijiet emorraġici, bl-ebda differenza rapportata f'punti ta' tmiem iskemici ($p=0.36$), filwaqt li emorraġija BARC ≥ 2 seħħet inqas frekwenti fil-grupp b'DAPT deskalat

(4.0%) versu 14.9% fil-grupp DAPT mhux mibdul ($p < 0.01$). Każijiet ta' emorraġija imfissra bhala BARC kollu seħħew fi 30 pazjent (9.3%) fil-grupp DAPT deskalat u f'76 pazjent (23.5%) fil-grupp DAPT mhux mibdul ($P < 0.01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes – Provi ta' Rispons għal Impediment ta' Plejtlits fi Trattament Kroniku ta' Antiplejtlits f'Sindromi Koronarji Akuti*)

Din il-prova każwali b'tikketta tingħaraf kienet tinkludi 2,610 pazjent b'bijomarker pożittiv għal ACS wara PCI b'suċċess. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/j (jiem 0-14) ($n=1306$), jew prasugrel 5 jew 10 mg/j (jiem 0-7) imbagħad deskalati għal clopidogrel 75 mg/j (jiem 8-14) ($n=1304$), f'kombinazzjoni ma' ASA (< 100 mg/jum). F'Jum 14, sar l-ittejtjar għall-funzjoni tal-plejtlits PFT, platlet function testing). Il-pazjenti fuq prasugrel biss tkomplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

Il-pazjenti deskalati kellhom testijiet ta' reattività għolja ta' plejtlits (HPR, high platlet reactivity). Jekk $HPR \geq 46$ unità, il-pazjenti kienu eskalati lura għal prasugrel 5 jew 10 mg/j għal 11.5 xhur; Jekk $HPR < 46$ unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/j għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-grupp ta' deskalazzjoni gwidata kellu pazjenti jew fuq prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew sussegwiti għal sena.

Il-punt ta' tmiem primarju (l-inċidenza kombinata ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u grad ta' emorraġija $BARC \geq 2$ wara 12-il xahar) intlaħaq mingħajr ma wera inferjorità. Hamsa u disgħin pazjent (7%) fil-grupp ta' deskalazzjoni gwidata u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mingħajr inferjorità=0.0004) kellhom każ. Id-deskalazzjoni ma rriżultatx f'riskju kombinat miżjud ta' każijiet iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' deskalazzjoni vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux ta' inferjorità= 0.0115), lanqas fil-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni ta' emorraġija $BARC \geq 2$ ((5%) fil-grupp ta' deskalazzjoni versu 6% fil-grupp ta' kontroll ($p=0.23$)). L-inċidenza kumulattiva tal-każijiet kollha ta' emorraġija (BARC klassi 1 sa 5) kienet ta' 9% (114-il każ) fil-grupp ta' deskalazzjoni gwidata versu 11% (137 każ) fil-grupp ta' kontroll ($p=0.14$).

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

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

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

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

Ir-riżultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien kwalunkwe avveniment ġdid ta' puplesija (iskemika jew emorraġika) fl-ewwel 90 jum wara IS akut minuri jew riskju għoli ta' TIA. Dan seħħ f'212-il pazjent (8.2%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 303 pazjenti (11.7%) fil-grupp t'ASA (*hazard ratio* [HR], 0.68; 95% *confidence interval* [CI], 0.57 to 0.81; $P < 0.001$). IS seħħ f'204 pazjenti (7.9%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 295 (11.4%) fil-grupp t'ASA (HR, 0.67; 95% CI, 0.56 to 0.81; $P < 0.001$). Puplesija emorraġika seħħet f'8 pazjenti f'kull wieħed miż-żewġ gruppi ta' studju (0.3% minn kull grupp). Emorraġija moderata jew severa seħħet f'seba' pazjenti (0.3%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA u fi tmienja (0.3%) fil-grupp t'ASA ($P = 0.73$). Ir-rata ta'

kwalunkwe avveniment ta' fsada kienet ta' 2.3% fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 1.6% fil-grupp ta' ASA (*HR*, 1.41; 95% *CI*, 0.95 to 2.10; *P* = 0.09).

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

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

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

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taż-Żmien

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

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

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

Fibrillazzjoni atrijali

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

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

L-istudju ACTIVE-A (N=7,554), kien wiehed ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul f' postijiet varji, *double-blind* u *randomized* u li qabbel clopidogrel 75 mg/jum + ASA (N=3,772) ma' plaċebo + ASA (N=3,782). Id-doża rrakkomandata ta' ASA kienet ta' 75 sa 100 mg/jum. 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 ≥ 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 CHADS₂ kien ta' 2.0 (margni ta' 0-6).

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

Tlieta u sebghin fil-mija (73%) tal-pazjenti li ġew irregistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minħabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqghodu għall-monitorgġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġgħu rashom jew xi riskju speċifiku ta' fsada; għal 26% tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jiehu l-VKA.

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

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-indikatur ewlieni (iż-żmien sakemm issehh 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 minħabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji sehhew 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 joghlew u li sar f' 86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f' riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f' doži konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B' doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 μM ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehu 75 mg/gurnata ta' Clopidogrel Viatrix.

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 tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajnuna u l-ewwel għotja tal-prodott medicinali taht studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88% tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b' varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjeta' ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi 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). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plaċebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b' mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn

iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompliġa 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 għodda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompliġa fit-tul.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idroliżi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkolazzjoni), u waħda bl-intervent ta' ċitokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f'metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkertat fil-bniedem, bejn wiehed u ieħor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed u ieħor 46% ħareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u ieħor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħħija tal-metabolita prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

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

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

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

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma ġietx evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analiżijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2,721), CHARISMA (n=2,428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1,477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f'persuni b'mard sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil tal-fsada kien simili għal dak osservat f'persuni f'saħħithom li kienu qed jinghataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f' pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-ħin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f' metabolizmu intermedju u dgħajjed ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (ara l-Farmakogenetika). Mil-letteratura, id-dejta f' popolazzjonijiet Asjatiċi hija limitata biex tiġi evalwata l-implikazzjoni klinika tal-identifikazzjoni tal-ġeni ta' dan is-CYP fuq kif jirriżultaw l-avvenimenti kliniċi.

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

Waqt studji mhux kliniċi fil-firien u l-babwini, l-iktar effetti li kienu osservati b'mod frekwenti kienu bidliet fil-fwied. Dawn seħħew f'doži li jirrappreżentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li nġhataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma g'għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

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

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

Clopidogrel g'għe ttestajt f'medda ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma tax indikazzjoni ta' attività tossika fuq il-ġeni.

Clopidogrel ma ntwera li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jorġu fil-ħalib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effetti dirett (ftit tossiċità), jew effetti indiretti (ma jintiġhemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Crospovidone (type A)
Aċidu ċitriku, monoidrat
Macrogol 6000
Microcrystalline cellulose
Aċidu steariku
Talc

Il-kisja:

Hypromellose (E464)
Lattożju monoidrat
Triacetin (E1518)
Dijossidu tat-titanju (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fil-folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju, aħżen f' temperatura taħt 25°C.

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

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

Folji ta' fojl tal-aluminju abjad PVC/PE/PVDC.

Pakketti ta' 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (unità ta' doża), 50, 50 x 1 (unità ta' doża), 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

Folji ta' fojl tal-aluminju PA/ALL/PVC.

Pakketti ta' 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/09/568/001 Kartuna ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/002 Kartuna ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/003 Kartuna ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/004 Kartuna ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/005 Kartuna ta' 50 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/006 Kartuna ta' 56 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/007 Kartuna ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/008 Kartuna ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/009 Kartuna ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/010 Kartuna ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/011 Kartuna ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/012 Kartuna ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/013 Kartuna ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/014 Kartuna ta' 50 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/015 Kartuna ta' 56 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu

EU/1/09/568/016 Kartuna ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/017 Kartuna ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/018 Kartuna ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/019 Kartuna ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/020 Kartuna ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16.10.2009

Data tal-aħħar tiġdid: 18.09.2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Il-Greċja

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Il-Greċja

Il-fuljett stampat tal-pakkett tal-prodott mediċinali għandu jsemmi l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-kunsinna li tkun.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI TAL-PVC/PE/PVDC/ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (b'hala besilat [besilate]).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: lattożju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7-il pillola miksija b'rita
14 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA 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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25°C

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Viartis 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI TAL-PVC/PE/PVDC/ALUMINJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (b'hala besilat [besilate]).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll: lattożju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/09/568/010-018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Viartis 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 STRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju li jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel Viatris u għalxiex jintuża

Clopidogrel Viatris fih clopidogrel u jiffirma parti minn grupp ta' mediċini msejha prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Il-plejtlets huma strutturi ċkejkin fid-demm li jingħaqdu flimkien matul it-tagħqid tad-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ trombozi).

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

Ingħatajt Clopidogrel Viatris biex inaqqas ir-riskju ta' ċapep tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- kellek uġiġħ sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għat-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl-arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti tista' wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- Kellek sintomi ta' puplesija li jgħaddu f'perijodu qasir ta' żmien (magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija iskemika li kienet ħafifa fis-severità tagħha. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu mediċini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (mediċini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-demm u ma jhallux ċapep 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 Viatris u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Viatris u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

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

Tihux Clopidogrel Viatris:

- Jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis- sezzjoni 6);
- Jekk tbatu minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ;
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tghodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Viatris.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Viatris:

Qabel ma tiehu din il-medicina, ikkonsulta lit-tabib tiegħek

- jekk għandek riskju ta' fsada bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - disturb tad-demem li jagħmlek suġġett għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - korriment gravi reċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demem f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika).
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorragija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waq t li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel Viatris:

- Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Għandek ukoll tghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irraq, flimkien ma' jew mingħajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demem jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demem. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demem li ħiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demem.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel Viatris

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

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel Viatris u viċe-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d-demem,
 - o mediċina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,,
 - o l-eparina jew xi mediċina 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), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
 - o rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- 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, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tircievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

Jekk hassejt uġiġh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika hafifa fis-severità tagħha, jista' jingħatalek Clopidogrel Viatris flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna mediċini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'ċirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel Viatris ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddiġh

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

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

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

Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda taħseb biex tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tiegħu din il-mediċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel Viatris fih lactose

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

3. Kif ghandek tiehu Clopidogrel Viatris

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata, li tinkludi pazjenti b'kondizzjoni msejja 'fibrillazzjoni atrijali' (batuta tal-qalb irregolari), hi pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Viatris kuljum li trid tittiehed mill-ħalq bi jew mingħajr ikel, u fl-istess ħin kuljum.

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

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

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

Jekk tiehu Clopidogrel Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Viatris

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Clopidogrel Viatris, iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

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

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel Viatris

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih jekk:

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

L-izjed effett komuni rrapportat bi Clopidogrel Viatris hija l-fsada. Din tista' ssehħ bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil, ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfaġ, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-ġhajj, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbat i minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiehu Clopidogrel Viatris

Jekk taqta' xi mkien minn ġismek jew tkorri, aktarx li d-demm idum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa marbut mal-mod kif qieghda taħdem il-medicina tiegħek billi timpedixxi li jiffurmaw ċapep tad-demm. Għall-qtugħ u korrimenti żgħar eż. meta taqta' xi mkien minn ġismek jew meta tqaxxar, dan ma għandux iqajjem tħassib. Madankollu, jekk tinsak inkwetat bil-fsada tiegħek, għandek tikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
Dijarrea, uġiġħ addominali, indigestjoni jew qrusa tal-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
Uġiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, nawża, stitikezza, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim u tirziħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):
Vertigo, sdieri akbar fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):
suffeġra, uġiġħ addominali severi bi jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs assoċjati ma' tħarhir; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (pereżempju, sensazzjoni ta' sħana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm tħossok ħażin), neħħa fil-ħalq, nfafet fuq il-ġilda; allergiġi fuq il-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite) tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ tal-ġhadam; uġiġħ muskolar, tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

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

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jidentifika bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm jew tal-awrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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-kaxxa u fuq il-folja, wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Irreferi fuq il-kaxxa għall-kundizzjonijiet ta' kif jinħażen.
Jekk Clopidogrel Viatris huwa fornut ġo folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju, aħzen f'temperatura taħt 25°C.

Jekk Clopidogrel Viatris huwa fornuta go folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din m'ghandhiex bzonn hazna speċjali.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel Viatris

Is-sustanza attiva hija clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala besilat [besilate]).

L-ingredjenti l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Viatris fih il-lactose'):

- Qalba tal-pillola: idrossipropilċelluloża (E463), mannitol (E421), crospovidone (type A), aċidu ċitriku monoidrat, ċelluloża mikrokristallina, macrogol 6000, aċidu steariku, talc
- Rita tal-pillola: lactose monohydrate (iz-zokkor li jinsab fil-ħalib), hypromellose (E464), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172) u titanium dioxide (E171),

Kif jidher Clopidogrel Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Clopidogrel Viatris 75 mg huma roża, tondi, konvessi miż-żewġ naħat.

Huma fornuti fi:

- folji tal-PVC/PE/PVDC/Alu ppakkjati f'kartuni li fihom 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (unità ta' doża) 50, 50 x 1 (unità ta' doża), 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita, jew
- folji tal-PA/ALL/PVC-Alu ppakkjati f'kartuni li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

Mhux id-daqsjiet kollha tal-pakketti jistgħu jkunu għal skop kummerċjali.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

l-Manifatturi:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Il-Greċja

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk jogħġbok, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi {XX/SSSS}.

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