

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.47 mg ta' lattożju (lactose) (bħala 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 ta' l-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li titpoġġa *stent* wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Infart mijokardijaku akut b'segment ST elevat, flimkien ma' ASA f'pazjenti ittrattati bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika.

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.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani

Clopidogrel għandu jingħata 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 waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u

titkompli b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oghla 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 jingħata 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 mingħajrom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdeu fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompli għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atriġali, clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) għandu jinbeda u jitkompli 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 emorraġika (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 wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Fsada qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġja 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-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara

sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' fsada inkluż fsda moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittieħdu mill-halq 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 għdid. 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.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet 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 mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliewi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmaferezi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesija iskemika reċenti

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-dożi rakkomandati, 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.

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) minħabba li għet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

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

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi 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-demm hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi mhux attivi

Grepid fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għallgalactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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-tehid fl-istess hin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-ħalq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-ħalq 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).

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-tehid 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 acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbarta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa sena (ara sezzjoni 5.1).

Heparin: 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 ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humie x u heparins giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-għoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet id-dmija moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fid-dmija 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 jżidu r-riskju ta' fsada, it-tehid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

Terapja oħra meħuda fl-istess ħin:

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

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

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-tehid flimkien ma' phenobarbital, , jew oestrogen.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u 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 jitkompla waqt il-kura bi Grepid.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila 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 ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taħt. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll 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' każijiet 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' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda 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-żewġ gruppi.

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi oħra li sehhew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli); rari hafna ($< 1/10,000$). F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jtnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika		Tromboċitopenija, lewkoopnija, eosinofilija	Newtrogenija, inkluża newtrogenija gravi	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitozi, tromboċitopenija gravi, emofilja A akwizita, granuloċitopenija, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (anġina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fis-sistema immunitarja				Mard minn serum, reazzjonijiet anafilattojdi, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f' pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (għew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġħ 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
Disturbi respiratorji, toraċiċi u mediastiniċi	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emottiżi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali pulmonite eosinofilika
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarrea, uġiġħ addominali, dispepsija	Ulċera gastrika u ulċera duodenali, gastrite, rimettar, nawżea, stitikezza, flatulenza	Emorraġija tar-retroperitoneu	Emorraġija gastrointestinali u tar-retroperitoneu b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew linfoċitika), stomatite

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi epatobiljari				Insuffiċjenza epatica akuta, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, hakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika tal-epidermide, sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiformi), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-mediċina, raxx kkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskoluskeltriku, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Fsada muskoluskeltriku (emartru), artrite, artralġija, mijalġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tan-newtrofili jonqos, l-ghadd tal-plejtlits jonqos		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara teħid ta' clopidogel tista' twassal għall żieda fil-hin ta' fsada u komplikazzjonijiet ta' fsada sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk fsada tiġi

osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tal-fsada jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlets jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets eskli. eparina, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Billi l-metabolit attiv jiġi ffurmat minn enzimi CYP450, li wħud minnhom huma polimorfiċi jew suġġetti għall-inibizzjoni minn prodotti mediċinalioħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlets.

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'5 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-Akienu mqabblin clopidogrel mal-placebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombozi 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 iskemici godda (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 (tnaqqis 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'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F'analizi 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 ddaħhlu 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 ddaħhlu 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.

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

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 ddaħhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħhlu 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' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat 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-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; $p=0.00009$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta' tmiem), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli r-riskju ta' emorraġija (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 ttrissondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma giex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħhlu 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, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analizi *post-hoc* f' 2172 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 tirispondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li dahlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1752) jew il-placebo (n=1739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aŋġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aŋġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aŋġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi 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 jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p <0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd ta' l-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-placebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-aħhar 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 rċevew 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 jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqies l-età, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorità – Ħamsa u disgħin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri=0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax

f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri =0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll (p=0.23)). L-inċidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll (p=0.14).

Fibrillazzjoni atrijali

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

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

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

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom 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; emorraġija 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 irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaci jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapacità li joqgħodu għall-monitorġġ 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 placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; p=0.013), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-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 placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; p=0.00001).

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'dozi 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'dozi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 μ M ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/gurnata ta' Grepid.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara dozi orali ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wieħed u ieħor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħħew bejn wieħed u ieħor 45 minuta wara d-dożaġġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skont l-eskrezjoni 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 inizjali waħda 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 ¹⁴C-tikkettat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 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 iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħhija 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 farmakokinetiċi kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f'metabolizzaturi dgħajfa Asjatiċi. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Persuna li hija metabolizzatur dgħajfef ikollha żewġ alleli b'telf tal-funzjoni kif definit hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċinzi. 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 rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

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

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

F'CHARISMA u studju ko-ort wiehed (Simon), rata 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 giet osservata l-ebda zieda fir-rata ta' avvenimenti bbażata fuq l-istatus tal-metabolizzatur.

L-ebda minn dawn l-analizzjiet ma kellhom daqs adattat biex jigu 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-agreggrazzjoni tal-plejtlets 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 jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

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

Razza

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

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

Waqst 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 jirrapprezentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

F'doži għolja ħafna, għiex 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 jirrapprezenta espożizzjoni mill-inqas 25 darba dik osservata fil-bnedmin li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/jum).

Clopidogrel għiex 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 ntwerax 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 iredgħu, 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 jgħorġu fil-ħalib. Għalhekk, ma jstgħux jigu esklużi effett dirett (fit tossiċità), jew effett indirett (ma jintighemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Ċelluloża, mikrokristallina
Idrossipropilċelluloża (hydroxypropylcellulose) (E463)
Mannitol (E421)
Crospovidone (type A)
Aċidu ċitriku, monoidrat
Macrogol 6000
Aċidu steariku
Talc

Kisi bir-rita

Hypromellose (E464)
Ossidu tal-ħadid (iron oxide red) (E172)
Lattożju monoidrat
Triacetin (E1518)
Dijossidu tat-titanju (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Blisters ta' fojl tal-aluminju abjad PVC/PE/PVDC jew ta' fojl tal-aluminju abjad PA/ALL/PVC.
Pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 50, 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 jittieħdu meta jintrema

L-ebda rekwiżit speċjali.

7. DETENTUR TALAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TALAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/535/001	14	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)

EU/1/09/535/005	84	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/008	14	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/009	28	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/010	30	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/011	50	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/012	84	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/013	90	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/014	100	pillola miksija b'rita	blister (alu/alu)
EU/1/09/535/015	10	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu), granet tal-gimgħa

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Lulju 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 11ta' April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI 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,
Greċja

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Id-Danimarka

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 jingħata bir-riċetta tat-tabib

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal folji ta' 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Grepid 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 il pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma 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 (għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju)
Jew M'hemmx bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen (għall-folji kollha kemm huma ta' laluminju)

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

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

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

EU/1/09/535/001-16

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Grepid 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI
(FOLJA 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Pharmathen S.A.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Ġranet tal-gimgha

T
T
E
H
G
S
H

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi 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 Grepid u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Grepid
3. Kif għandek tiehu Grepid
4. Effetti sekondarju possibbli
5. Kif taħzen Grepid
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Grepid u għalxiex jintuża

Grepid fih clopidogrel u jiffirma parti minn grupp ta' medicini msejha prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet zghar hafna fid-demm, li jingemghu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id -demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqghu għal dan u jnaqqsu l-possibiltajiet li jiffurmaw çapep tad-demm (proçess imsejjaħ trombozi).

Grepid jittiehed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li çapep tad-demm (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proçess imsejjaħ aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiçi (bħal puplesija, attack tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Grepid biex inaqqas ir-riskju ta' çapep tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- kellek attack tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali jew
- Kellek ugiġh sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attack ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġh u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw çapep ta' demm).
- Għandek il-qalb li qieġħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjaħ 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw çapep godda tad-demm u ma jhallux çapep 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' Grepid u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riçetta għal Grepid 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 Grepid

Tihux Grepid:

- jekk inti allergiku/a (~~tbati minn ipersensittività~~) għal-clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk tbati minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ;
- jekk tbati 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 tieħu Grepid.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Grepid:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
 - mard fid-demmm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - ferita gravi reċenti;
 - operazzjoni reċenti (anki tas-snien);
 - operazzjoni li ser issirlekk (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk tbati minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek
- jekk inti allergiku għal thienopyridines oħra (bħal prasugrel, ticlopidine)

Waqt li qiegħed/qiegħda tieħu Grepid:

- 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 irqaq, 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-demmm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma tħallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li ħiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek jista' jordnalekk testijiet tad-demmm.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Grepid

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra, anki dawkk mingħajr riċetta.

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

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tieħu

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

- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew, esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, mediċina għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċinii għat-trattament tad -dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer.

Jekk hassejt uġiġh qawwi f' sidrek (anġina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jingħatalek Grepid flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f' ħafna mediċini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni.

L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f' perijodu ta' 24 siegħa) generalment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f' cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tiħux dan il-prodott waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tieħu Grepid, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħro ħriġt tqila waqt li tkun qiegħda tieħu Grepid, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux Grepid 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 tieħu din il-mediċina.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Grepid fiħ lactose

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

3. Kif għandek tieħu Grepid

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

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

Jekk kellek uġiġh sever f' sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Grepid (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Waraid-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Grepid kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

Jekk tieħu Grepid aktar milli suppost:

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

Jekk tinsa tiehu Grepid:

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

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

Jekk tieqaf tiehu Grepid:

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

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

L-iżjed effett komuni rrappurtat b'Grepid hija l-fsada. Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-gilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

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

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. Għalqtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien minn, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madankollu, jekk id-demem li ħiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
Dijarea, uġiġħ addominali, indigestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

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

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):
Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' sħana ma' gismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-

gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; ugiġh fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demem; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ugiġh fil-gogi; ugiġh muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

Effetti sekondarji b'frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'ugriġh fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demem.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jinduna b'xi tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demem jew ta' l-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 tahzen Grepid

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

Tużax Grepid wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa few fuq il-folja wara JIS.

Irreferi fuq il-kaxxa għall-kundizzjonijiet ta' kif jinħażen.

Jekk Grepid huwa fornut go folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju, aħzen f'temperatura taħt 25°C.

Jekk Grepid huwa fornut go folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax Grepid jekk tinnota xi sinjali viżibbli ta' deterjorament.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Grepid

- Is-sustanza attiva hija clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala besilat [besilate]).
- L-ingredjenti l-ohra huma (ara sezzjoni 2 'Grepid fih il-lactose'):
 - Qalba tal-pillola:* Ċelluloża mikrokristallina, idrossipropilċelluloża (E463), mannitol (E421), crosopovidone (type A), aċidu ċitriku monoidrat, macrogol 6000, aċidu steariku, talc
 - Rita tal-pillola:* Hypromellose (E464), ossidu tal-ħadid (iron oxide red) (E172), lattożju monoidrat, triacetin (E1518), dijossidu tat-titanju (E171)

Kif jidher Grepid u l-kontenuti tal-pakkett

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

Huma fornuti fi blisters tal-PVC/PE/PVDC/Alu jew PA/ALL/PVC-Alu ppakkjati f'kartuni li fihom 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

I-Manifattur

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Greċja
Jew

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

Jew
Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Id-Danimarka

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Glenmark Arzneimittel GmbH
Tel: +49 8142 44392 0

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)20 561 6127

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Ireland

Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Polska

Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Sverige

Orifarm Generics AB
Tel: +46 40 680 02 60

United Kingdom

Kent Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 (0) 1233 506500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar fi Xahar/SSSS}

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