

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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-medicini u eliġibbli 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 (ABCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ) jew ta' IS minuri (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) fi żmien 24 siegħa mill-avveniment jew ta' TIA jew ta' IS.

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

---

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

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Požoloġija

- 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 tinbada b'doża waħda 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-ħsieb ta' intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'Clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oġhla 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 tinbada wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età clopidogrel għandu jinbada mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbada 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  $\geq$ 4) jew IS minuri (NIHSS  $\leq$ 3) għandhom jingħataw 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 jinbada fi żmien 24 siegħa mill-avveniment u jitkompla għal 21 ġurnata segwita minn terapija b'medicina waħda kontra l-plejtlits.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali, clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) għandu jinbada u jitkompla 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 dijateżi emorragika (ara sezzjoni 4.4).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Dmija 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 tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija 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 dmija minn trauma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori 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' dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi 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 tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħzel 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 tad-dmija u għand jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demem (speċjalment daww gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidogrel (waħdu jew flimkien ma' ASA) id-dmija tista' ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrapurataw dmija li mhix normali (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

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

#### *Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)*

Ġiet irrapurtata 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 kliwi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluz il-plażmaferesi.

#### *Emofilja akwizita*

Ġiet irraportata l-emofilja akwizita wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ikkonfermati u iżolati ta' żieda fil-Partial Thromboplastin Time attiv (aPTT) bi fsada jew mingħajr, wieħed għandu jikkonsidra l-emofilja akwizita. Pazjenti b'dijanjozi kkonfermati ta' emofilja akwizita 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 jew f'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA b'passat mediku ta' emorraġija intrakranjali (li mhijiex trawmatika).
  - F'pazjenti b'IS li mhijiex minuri, il-monoterapija b'clopidogrel għandha tinbeda biss wara 7 ijiem mill-avveniment.
- *Pazjenti b'IS li mhijiex minuri (NIHSS >4)*  
Minħabba 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 ipjjanat*  
M'hemm ebda tagħrif li jiddefendi l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'pazjenti li għalihom it-trattament b'endarterektomija karotidarja jew b'trombektomija intravaskulari hija indikata jew f'pazjenti fejn huwa ppjanat terapija ta' trombolisi jew antikoagularja. It-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

#### *Cytochrome P450 2C19 (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.

L-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' CYP2C19 huma mistennija li jwasslu għal żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 għandu jiġi 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' sensittività 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, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematologiċi bħal tromboċitopenija u newtrogenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematologiċa għal thienopyridine jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

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 qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi 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-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 dijatesi qed inixxu d-demm hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

*Eċċipjenti* Grepid fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu 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' effetti addizzjonali. It-teħid fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq:* mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensita' tad-dmija (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 rċewew terapija għat-tul ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

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

*Acetylsalicylic acid (ASA):* ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel ta' l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħaħ l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta mil-collagen. Madankollu, it-teħid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-ħin tad-dmija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' 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-teħid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni ta' l-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-sigurta' tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humiex 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 gastro-intestinali. 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-teħid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

*Terapija oħra meħuda fl-istess ħin:*

**Stimulaturi ta' CYP2C19**

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw f'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 ħin 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 f'livelli 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 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-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 ħin b' pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet 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-antacidi 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 ogħla 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-possibilita` 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 ġietx influwenzata b' mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital, jew oestrogen.

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

Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jtnieħhew 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-trombożi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta` ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu dijuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalcju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettici u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

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

##### *Treddigh*

Mhux magħruf jekk clopidogrel johroġx fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-ħalib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh m'għandux jittkompla waqt il-kura bi Grepid.

##### *Fertilità*

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

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

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn 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 taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji klinici, reazzjonijiet avversi gew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li giet irrapportata kemm fl-istudji klinici kif ukoll wara li l-prodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li giet 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' każi severi 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 skond linja bazi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

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 emorragika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

*Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjonijiet avversi ohra li sehnew jew waqt l-istudji klinici jew li gew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn il-konvenzjonijiet: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika ta' l-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluzja newtropsenja severa	Purpura trombotika (4.4), anemija panċitopenja, tromboċitopenja A akwizita, għal anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' allergika vaskulari, mijokardijak ta' reazzjoni eċċessiva għal

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafn
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn se reazzjonijiet ta' sensitività komuni għat-thienopyridin (prasugrel) (a sindromu aw insulina, li jipoglicemija f'pazjenti bis (aktar frekwe Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjon
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (għew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdilit fit-t
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajnejn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija s ferita minn o pressjoni bax
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-pas (emoptisi, en bronkospażm interstizjali, eosinofilika
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Emorraġija gastrointestinali, dijarrea, uġiġħ addominali, dispepsija	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, rimettar, nawżea, stitikezza, flatulenza	Emorraġija tar-retroperitoneu	Emorraġija g retroperitoneu pankreatite, ulċerattiva je stomatite
Disturbi epatobiljari				Insuffiċjenza epatite, test ta anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bu tossika ta' l-e ta' Stevens J multiforme), pustulosis a (AGEP), an ta' sensitività kkawżat mi kkawżat mi b'eosinofilj sistemici (D eritematika je urtikarja, ekz
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafn
Disturbi muskoluskeltriku, tat-tessut konnettiv u fl-għadam				Fsada musko (emartru), ar mijaġġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulone kreatinina fic
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demmi idum iżjed biex jikkoagula, l-għadd tan-newtrofili jonqos, l-għadd tal-plejtlits jonqos		

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva wara teħid ta' clopidogrel tista' twassal għall-zieda fil-ħin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni 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 jiproduċi 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 P2Y<sub>12</sub> 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-ħajja 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 fformat minn enzimi CYP450, li wħud minnhom huma polimorfici jew suġġetti għall-inibizzjoni minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

#### *Effetti farmakodinamiċi*

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan żied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-hin tad-dmija 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, paragun 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 periferali stabbilit ta' l-arterji*

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent bi trombożi fil-vini li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali (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 ta' l-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 iskemiki ġodda (infart mijokardijaku ta' l-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi ta' l-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'urietx xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F'analisi 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 skond l-eta' 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 kondizzjonjiet 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 qawwiya 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 ġietx 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-placebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%;  $p=0.0009$ ) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b' mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminali perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (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 kompli r-riskju ta' emorraġġja (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 ttrrispondi 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 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-placebo]. Ma gie 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' analiżi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġġja (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% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrrispondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbħu 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 daħlu 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 aħħari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-angjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-angjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angjografija, l-punt primarju u aħħari 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  $\geq 65$  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 aħħari, 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-ghamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu fi żmien 24 siegħa mill-hin 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-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-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 fibrinolitiki.

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 jew femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitiki jew mingħajrha, u kien innutat kmieni sa minn 24 siegħa.

#### Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y<sub>12</sub> f' ACS (*acute coronary syndrome –sindromu koronarju akut*)

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

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemiċi rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minħabba stent (ST- *stent thrombosis* ), infart mijokardijaku (MI *myocardial infarction* ), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS ġiet osservata fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* wera židiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y<sub>12</sub>, li sehħew 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-Plejlits 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' P2Y<sub>12</sub> u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejlits 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 angina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taħt studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥2 f'sena wara ACS, sehħ f'43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil (p<0.01). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-iżjed minħabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada ,mingħajr ma ġiet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemiċi (p=0.36), waqt li BARC ≥2 episodji ta' fsada sehħ 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 bhala kollha BARC sehew f' 30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f' 76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT minghajr tibdil ( $p < 0.01$ )

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

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

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

Il-punt finali primarju (l-incidenza mehuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad  $\geq 2$  wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorita' - Hamsa u disghin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll ( $p$  mhux inferjuri= $0.0004$ ) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rrizultax f' zieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti 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 principali fsada BARC  $\geq 2$  ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll ( $p=0.23$ )). L-incidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll ( $p=0.14$ ).

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

DAPT bit-teħid flimkien ta' clopidogrel u ASA bhala trattament sabiex tippreveni attakk ta' puplesija wara IS akut minuri jew riskju moderat ghal gholi ta' TIA gie evalwat f' zewg studji maghmula b' mod arbitrarju u sponzorjati mill-investigatur (ISS- *investigator-sponsored studies*) - CHANCE u POINT - bit-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 gholi b' avvenimenti ċerebrovaskulari akuti li ma jinkapaċitawx*)

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

Ir-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 gholi ta' TIA. Dan sehħ f' 212-il pazjent (8.2%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 303 pazjenti (11.7%) fil-grupp t' ASA (*hazard ratio* [HR], 0.68; 95% *confidence interval* [CI], 0.57 to 0.81;  $P < 0.001$ ). IS sehħ f' 204 pazjenti (7.9%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 295 (11.4%) fil-grupp t' ASA (HR, 0.67; 95%

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

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

Din il-prova klinika kkontrollata bil-placebo, multicentrika, *double-blinded* u magħmula b' mod arbitrarju kienet tinkludi 4,881 pazjent internazzjonali b' TIA akut (punteġġ ABCD2  $\geq 4$ ) 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 magħżula 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 magħżula mal-grupp ta' placebo rċevew clopidogrel bħala placebo 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 seħh f' 121 pazjent (5.0%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 160 pazjent (6.5%) li rċevew ASA waħdu ( $HR, 0.75; 95\% CI, 0.59$  to  $0.95; P = 0.02$ ). Ir-rizultat sekondarju tal-istudju ta' IS seħh f' 112-il pazjent (4.6%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 155 pazjent (6.3%) li rċevew ASA waħdu ( $HR, 0.72; 95\% CI, 0.56$  to  $0.92; P = 0.01$ ). Ir-rizultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t' emorraġija maġġuri seħhet 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 ( $HR, 2.32; 95\% CI, 1.10$  to  $4.87; P = 0.02$ ). Emorraġija minuri seħhet f' 40 pazjent (1.6%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA u f' 13 (0.5%) li rċevew ASA waħdu ( $HR, 3.12; 95\% CI, 1.67$  to  $5.83; P < 0.001$ ).

**CHANCE u POINT** Analizi mal-Kors taż-Żmien

Ma kien hemm ebda benefiċċju t' effikaċja li DAPT jitkompla aktar minn 21 jum. Sar distribuzzjoni t' avvenimenti maġġuri iskemiċi u t' emorraġiji maġġuri matul il-kors taż-żmien skont it-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	Nr. t' avveniment				
	Trattament assenjat	Total	L-1 ġimgħa	It-2 ġimgħa	It-3 ġimgħa
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 wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f' ACTIVE-W jekk kienu kapaċi jirċievu t-



terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (bhal warfarin).L-istudju ACTIVE-A kellu pazjenti li ma setghux jirċievu t-terapija VKA jew ghax ma kienx possibbli jew ghax ma riedux jirċievu l-kura.

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

L-istudju ACTIVE-A (N=7,554), kien wiehed ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul f' postijiet varji, *double-blind* u *randomized* u li qabbel clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) ma' plaċebo + ASA (N=3,782). Id-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  $\geq 75$  sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklu tax-xellug  $< 45\%$ ; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS<sub>2</sub> kien ta' 2.0 (marġni 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 sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irregistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġġgħu rashom jew xi riskju speċifiku ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jiehu l-VKA.

Mill-pazjenti kollha, 41.8 % kienu nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6 % tal-pazjenti kellhom  $\geq 75$  sena. Kien hemm 23.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievi l-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 isseħh l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b' clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%;  $p=0.013$ ), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħhew f' 296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f' 408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%;  $p=0.00001$ ).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

F' studju b' doži li jibqgħu jogħlew u li sar f' 86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f' riskju ta' 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  $\mu\text{M}$  ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehu 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 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 mediċinali taht studju kien ta' 20 ġurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċewew 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-plaċebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plaċebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b' mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f' postha, irċewew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet ġodda ta' sigurtà f' dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### *Assorbiment*

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b' rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn 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%, skond l-eskrezzjoni fl-urina ta' metaboliti ta' clopidogrel.

### *Distribuzzjoni*

Clopidogrel u l-metabolit 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' koncentrazzjoni.

### *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. Metaboliżmu 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 waħda ta' 300 mg clopidogrel kif ukoll wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg.  $C_{max}$  iseħħ madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

### *Eliminazzjoni*

Wara doża orali ta' clopidogrel  $^{14}C$ -tikkertat fil-bniedem, bejn wieħed u ieħor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wieħed 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 wieħed u ieħor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħħija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

### *Farmakoġenetika*

CYP2C19 huwa involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv kif ukoll tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. L-effetti kemm farmakokinetici kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b' analiżi *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 jghoddu 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 dgħajjef 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 wieħed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajjef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b' 300 mg segwita b' 75 mg/jum u 600 mg segwita b' 150 mg/jum, kull wieħed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b' 63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b' IPA medja (5  $\mu$ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi 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  $\mu$ M ADP) tnaqqset b' differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 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 oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardijaku u puplesija) jew trombożi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

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

#### *Indeboliment renali*

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

#### *Razza*

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

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

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 ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma ġiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

F'doži għolja ħafna, giet irrapurtata 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 ġie 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-fertilita` 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 johorġu fil-ħalib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effett dirett (ftit tossiċita`), jew effett indirett (ma jintieghemx 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 Inkompatibilitajiet**

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-

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) gimgha

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

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

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' 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-ħruġ 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 jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

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

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

Mhux applikabbli.



**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**

Aħżen f' temperatura taħt 25°C (għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju)  
Jew M'hemmx bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' kif jinħażen (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 jingħata 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 MEDICINALI**

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**

Granet 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 bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, 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 kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Grepid u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Grepid
3. Kif għandek tiehu Grepid
4. Effetti sekondarju possibbli
5. Kif taħžen 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-dem, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id -dem. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-dem (proċess imsejjaħ trombozi).

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

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

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali jew
- Kellek ugiġh sever f'sidrek magħruf bħala angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-dem tigi restawrata.. Inti tista' wkoll tingħata 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 ċapep ta' dem).
- 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. 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 tissejjaħ 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-dem u ma jhallux ċapep tad-dem 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 riċetta 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-prezent 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 tiehu Grepid.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
  - mard fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
  - ferita 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' 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 kellek storja ta' passat mediku t'emorragija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu 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 tbengil taht il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irqaq, flimkien ma' jew mingħajr gheja 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-demm 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-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemm x'għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li hiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demm.

### 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 tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

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

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

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



- l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
- ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- 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-immunodeficienza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċini 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' wġiġħ sever),
- rosuvastatin ( użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

Jekk hassejt uġiġh qawwi f' sidrek (anġina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika ħafifa fis-severità tagħha, 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.

### **Grepid ma' ikel u xorb**

Grepid jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajru.

### **Tqala u treddigh**

Huwa preferibbli li ma tihux 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 fih 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-halq b’tazza ilma, ma’ l-ikel jew fuq stonku vojtt u fl-istess ħin kull jum.

Jekk kellek ugiġħ sever f’sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista’ jagħtik 300 mg jew 600 mg ta’ Grepid (4 jew 8 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.

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

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 minħabba r-riskju oġġla ta’ fsada.

#### **Jekk tinsa tieħu Grepid:**

Jekk tinsa tieħu xi doża ta’ Grepid, iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta’ wara, ħu l-pillola mill-ewwel, imbagħad ħu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

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

#### **Jekk tieqaf tieħu Grepid:**

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta’ infezzjoni jew hafna għeja. Dawn jista’ jkunu minħabba tnaqqis rari ta’ xi ċelluli tad-demmm
- sinjali ta’ mard tal-fwied bħal sferija 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 irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’).
- nefha fil-halq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allergika..

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

#### **Jekk tbatu minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tieħu Grepid**

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 thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmm. Għalqtuġħ u feriti żgħar eż. meta taqta’ x’imkien minn, meta tqaxxar, normalment m’hemmx għalfejn tinkwieta.

Madankollu, jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’).

#### **Effetti sekondarji ohra jinkludu:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

Dijarea, uġiġħ addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

Uġiġħ ta’ ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta’ tnefnim u tirziħ.

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’ ġismek kollu b’ skonfort ġenerali f’ daqqa sakemm tħossok ħazin); nefħa fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-persjoni tad-demmi; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ 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’ uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta’ livell baxx ta’ zokkor fid-demmi.

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

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f’ dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżzla 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, aħżen 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-oħra 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-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:**

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

#### **l-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- mediċina, jekk jogħġbok, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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.

**Magyarország**  
Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

**Danmark**

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

**Deutschland**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 8142 44392 0

**Eesti (Estonia)**

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

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 6664805-806

**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

Tel.: +30 210 66 04 300

**Malta**

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

**Nederland**

Glenmark Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 (0)8003355533

**Norge**

Orifarm Generics AS  
Tlf: + 47 21 69 69 10

**Österreich**

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

**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**

Ailon Pharma Oy  
Puh/Tel: +358 40 702 4992

**Sverige**

Orifarm Generics AB  
Tel: +46 40 680 02 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Athlone Pharmaceuticals  
Tel: +44 (0) 845 4375565

**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/>

