

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bhala hydrgen sulphate)

Eċċipjenti b'effett maghruf

Kull pillola fiha 108.125 mg lactose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża f'għamla tonda u ftit imbuzzata.

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.

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani
Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bhala doza ta' 75 mg.

F'pazjenti li jbatu minn sindromu koronarju akut:

- Sindromu koronarju akut bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku mhux mewġa Q): it-trattament b'clopidogrel għandu jiġi mibdi b'doza inizjali wahda ta' 300 mg (4 pilloli ta' 75 mg kollha flimkien) u mbagħad jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid

(ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Peress li doži oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju oghla ta' emorraġiji hu rakkomandat li d-doża ta' ASA m'għandix tkun oghla minn 100 mg. It-tul ta' żmien adattat għal trattament ma ġiex stabbilit formalment. Tagħrif minn prova klinika tappoġġa l-użu sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (see section 5.1).

- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija inizjali ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombotiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ta' aktar minn 75 sena clopidogrel għandu jġi mibdi mingħajr doża tal-bidu. Terapija kombinata għandha tigi mibdija kemm jista' jkun malajr wara li jibdw is-sintomi u jitkomplew għal tal-anqas erba' ġimgħat. Is-siwi tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel ma' ASA lil hinn minn erba' ġimgħat ma ġiex studjat f'dan l-ambjent (ara sezzjoni 5.1).

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

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doża doppja.
- Popolazzjoni pedjatrika.
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
- Indeboliment renali.
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju ta' emorraġiji u effetti ematoloġiċi mhux mixtieqa, l-għadd ta' ċelluli tad-demem u/jew kull ittestjar ieħor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati kull meta waqt it-trattament ikun hemm sintomi kliniċi li jindikaw emorraġiji (ara sezzjoni 4.8). Bhal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-gbir mill-gdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li jinkludi emorraġija moħbija, speċjalment fl-ewwel ġimgħat ta' trattament u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-ghoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlets huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija. Il-pazjenti għandhom jinformatu li jibda jittiehed xi prodott mediċinali għdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet rapportata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari hafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenija u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' każijiet newroloġiċi, jew problemi fit-thaddim tajjeb tal-kliewi jew deni. TTP hija kundizzjoni li tista' tkun fatali u għandha bżonn kura mal-ewwel, li jinkludi plazmaferezi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesija iskemika reċenti

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

Cytochrome P450 (CYP2C19)

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

Peress li parti mill-metabolizmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu tal-prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawżjoni, l-użu konkometanti 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).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrapportata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet h'fief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtropenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuza 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

Clopidogrel BGR fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġġi (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti 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 li ssir permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta minn collagen. Madankollu, meta ittiehdu flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġġa li sehħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorraġġa. Għalhekk, meta jittiehdu flimkien dan għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa perijodu ta' sena (ara sezzjoni 5.1).

Heparin: fi studju kliniku li sar fuq persuni b'saħħithom, ma kienx hemm bzonn bidla fid-doza minhabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtllets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oghla ta' emorraġġa. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi tal-fibrini u mhux fribrini u heparins giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza ta' emorraġġa klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar fuq voluntiera f'saħħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien zid l-emorraġġa mohbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fl-emorraġġa gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

Terapija ohra meħuda fl-istess hin:

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' mediċini li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirrizultaw 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 skoraggut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (Proton Pump Inhibitors, PPI):

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

Informazzjoni inkonsistenti 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 esomeprazole għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

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

Waqt kura fl-istess hin b'pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-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 medicinali oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H₂ jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapija antiretrovirali msahħin huma f'riskju oghla 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 imsahħah b'ritonavir (n=8) jew b'cobicistat (n=1). Kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsahħah b'ritonavir, li reġghu kellhom avvenimenti ta' okklużjoni wara intervent ta' tnehhija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. Għalhekk, f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsahħah, clopidogrel għandu jingħata b'kawtela.

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

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

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

Prodotti medicinali sustrati ta' CYP2C8 : Ġie muri f'volontiera b'sahħithom, 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 hin ta' clopidogrel u prodotti medicinali li jitnehhew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti medicinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti medicinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li

jkollhom mard tat-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li dahlu fi studji klinici bi clopidogrel ngħataw varjeta` ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalcju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-diġabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bħala 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, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

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

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 għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji klinici, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In ġenerali, 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 ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

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

F'CAPRIE, f'pazjenti li ngħataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3%. L-inċidenza ta' 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 zieda 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 bażi 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 qawwiya kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiż-żewġ gruppi, l-aktar fsada qawwiya nstabt barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp placebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal għall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp placebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li sehhew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew rapportati b'mod spontaneju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hi definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari 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 mnizzla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, esinofilja	Newtrogenja, li jinkludi newtrogenja severa	Purpura tromboċitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitosi, tromboċitopenija severa, emofilja A akwizita, granuloċitopenija, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattojdi. Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar

				frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniza)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali (ġew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġini	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, Emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorraġija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorraġija pulmonari), bronkospazmu, pneumonite interstizjali, pulmonite eosinofilika
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, diġarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duodenali, gastrite, remettar, tqalligħ, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi

				sistemiċi (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettrali, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Emorraġija muskolu-skelettriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorraġija fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Il-hin biex jaqgħad id-demm imtawwal, l-ghadd ta' newtrofili mnaqqas, l-ghadd ta' plejtleta imnaqqas		

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Dozi ripetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan zied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40 % u 60 %. L-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin ta' emorragija reġġu marra 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'5 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-placebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombosi li ntweriet permezz ta' infart mijokardjali riċenti (<35 jum), puplesija iskemika riċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali (peripheral arterial disease (PAD)). Il-pazjenti kienu magħzula b'mod każwali għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp tal-infart mijokardijaku, il-maġġoranza tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' każijiet iskemiċi godda (punt ta' riferiment ikkombinat għal infart mijokardijaku, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi tal-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 każ fil-grupp ta' clopidogrel u 1,020 każ ma' ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv, relative risk reduction (RRR)) 8.7 %, [95 % CI: 0.2 sa 16.4]; p = 0.045), li jikkorrispondu, għal kull 1,000 pazjent trattat għal sentejn, ma' 10 [CI: 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw każ iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem, m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

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

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

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 seħħew fi żmien 24 siegħa mill-aktar episodju riċenti ta' uġiġ fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemja. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-ogħla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu każwalment magħżula għal clopidogrel (b'doża tal-bidu ta' 300 mg segwita b'75 mg/jum, N=6,259) jew placebo (N=6,303), li t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji standard oħra. Il-pazjenti kienu trattati sa sena. F'CURE, 823 (6.6 %) pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċettatur GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ingħataw heparins lil aktar minn 90 % tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' emorraġija bejn clopidogrel u placebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

L-għadd ta' pazjenti li għaddew mill-punt ta' riferiment primarju tat-tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI), jew puplesija] kien 582 (9.3 %) fil-grupp trattat b'clopidogrel u 719 (11.4 %) fil-grupp trattat bi placebo, tnaqqis ta' 20 % fir-riskju relattiv (95 % CI ta' 10 %-28 %; $p=0.00009$) għall-grupp ittrattat b'clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17 % f'pazjenti li kienu trattati b'mod konservattiv, 29 % meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10 % meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Każijiet kardjovaskulari ġodda (punt aħħari ta' riferiment primarju) kienu evitati, bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22 % (CI: 8.6, 33.4), 32 % (CI: 12.8, 46.4), 4 % (CI: -26.9, 26.7), 6 % (CI: -33.5, 34.3) u 14 % (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara 3 xhur ta' trattament, is-siwi osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx iżjed, filwaqt li r-riskju ta' emorraġija ppersista (ara sezzjoni 4.4).

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

L-għadd ta' pazjenti li kellhom punt ta' riferiment aħħari ko-primarju (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija refrattorja) kien 1,035 (16.5 %) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 1,187 (18.8 %) fil-grupp ittrattat bi placebo, tnaqqis ta' 14 % fir-riskju relattiv (95 % CI of 6 %-21 %, $p=0.0005$) għall-grupp ittrattat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6 %) fil-grupp ittrattat bi clopidogrel u 363 (5.8 %) fil-grupp ittrattat bi placebo]. Ma gie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerġghu jiddaħhlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati miksuba f'popolazzjonijiet differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-htieġa ta' rivaskularizzazzjoni, età, generu sesswali, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analiżi primarja. B'mod partikulari, f'analizi post-hoc f'2,172 pazjent (17 % tal-popolazzjoni totali ta' CURE) li kellhom stent impoġġija (Stent-CURE), id-dejta wriet li clopidogrel imqabbel ma' placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2 % favur clopidogrel għal punt ko-primarju aħħari ta' riferiment ta' tmiem (mewt CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9 % għat-tieni punt ko-primarju aħħari ta' riferiment (mewt CV, MI, puplesija jew iskemija refrattorja). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjimx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu l-parti totali tal-istudju.

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

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

Il-prova CLARITY kienet tinkludi 3,491 pazjent li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippannat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti ngħataw

clopidogrel (300 mg bħala doża inizjali, segwita b'75 mg/day, n=1,752) jew placebo (n=1,739), it-tnejn flimkien ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża inizjali, segwiti b'75 sa 162 mg/jum), sustanza fibrinolitika u, meta kien mehtiegħ, heparin. Il-pazjenti ġew osservati għal 30 jum. Il-punt primarju ta' riferiment aħhari kien il-każ ta' arterja mtappna relatata ma' infart qabel mal-pazjent kien liċenzjat biex joħroġ mill-isptar, jew mewt jew MI rikorrenti qabel l-aġġografija koronarja. Għal pazjenti li ma saritilhomx l-aġġografija, il-punt aħhari prinċipali kien mewt jew infart mijokardjali mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li seta' joħroġ mill-isptar. Il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu jinkludu 19.7 % nisa u 29.2 % pazjenti ≥ 65 years. B'kollox total ta' 99.7 % pazjenti rċevew fibrinolitici (speċifiċi għal fibrin: 68.7 %, mhux speċifiċi għal fibrin: 31.1 %), 89.5% heparin, 78.7 % imblokkaturi beta, 54.7 % impedituri ACE u 63 % statins.

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

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

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

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

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f'ACS ġiet evalwata f'żewġ studji mħallsin 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' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemici rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minhabba 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 żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li sehhew l-aktar fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l'avvenimenti ta' fsada waqt li tinżamm 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' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-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 għaż-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaż-żewġ gruppi.

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

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

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

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

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorità – 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 rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri = 0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll ($p = 0.23$)). L-inċidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll ($p = 0.14$).

Fibrillazzjoni atrijali

L-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' reġistrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kapaċi jirċievu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (bħal warfarin). L-istudju ACTIVE-A kellu pazjenti li ma setghux jirċievu t-terapija VKA jew għax ma kienx possibbli jew għax ma riedux jirċievu l-kura.

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

L-istudju ACTIVE-A ($N = 7,554$), kien wieħed 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 magħżula fil-programm ACTIVE kienu daww li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom

ghallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ≥ 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-mediċini 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-ventrikl tax-xellug bil-porzjon tal-hruġ mill-ventrikl tax-xellug $< 45\%$; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ 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 irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqghodu għall-monitorgġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġgħu rashom jew xi riskju speċifiku ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jiehu l-VKA.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'dożi li jibqgħu joghlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f'dożi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 μM ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehu 75 mg/gurnata ta' clopidogrel.

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 meġhuna b'devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg ($n=467$) jew placebo ($n=439$) flimkien ma' terapija konkomitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurġija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajruna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 gurnata. 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 kardjaku sa qabel l-età ta' 120 gurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f'pothta, irċewew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wiehed u iehor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u iehor 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' konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ¹⁴C-tikkettat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mnehhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-half-life bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-half-life tat-tnehhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

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

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dghajf), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, 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 dghajfa b'IPA medja (5 μM ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dghajfa rċew 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 gietx stabbilita fi provi kliniċi.

Konsistenti ma' dawn ir-riżultati, f' meta-analiżi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b' clopidogrel f' livell fiss, gie 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-platelets (5 μ 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 gietx evalwata f' provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analiżijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f' pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=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 mijokardjaku u puplesija) jew trombozi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f' persuni b' mard sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-platelets 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-aggregazzjoni tal-platelets 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' metabolizmu intermedju u dgħajfef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (ara l-Farmakogenetika). Mil-letteratura, id-dejta f' popolazzjonijiet Asjatiċi hija limitata biex tiġi evalwata l-implikazzjoni klinika tal-identifikazzjoni tal-ġeni ta' dan is-CYP fuq kif jirriżultaw l-avvenimenti kliniċi.

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

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 gimgħa lil grieden u 104 gimgħa lil firien meta ngħataw doži sa 77 mg/kg kuljum (li jirrapreżenta tal-anqas 25 darba l-espożizzjoni osservata fil-bniedem li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/kuljum).

Clopidogrel gie ttestjat fuq firxa ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma wriex attività tossika fuq il-ġeni.

Clopidogrel ntwerha li ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ingħata lil firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżbilupp ta' trabi. Studji farmakokinetici speċifiċi li saru b'clopidogrel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jiġu eliminati fil-ħalib. Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż effett dirett (ftit tossiċità), jew effett indirett (ma jintgħemix tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Lactose

Microcrystalline cellulose

Pregelatinized maize starch

Macrogol 6000

Hydrogenated castor oil

Il-kisi tal-pilloli:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Talc

Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folja (OPA/Al/PVC-Al)

3 snin

Flixkun HDPE

3 snin

Wara li tiftaħ il-flixkun l-ewwel darba, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien xahrejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folja (OPA/Al/PVC-Al)

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Flixkun HDPE

Qabel tiftah:

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-hażna. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Wara li tiftah:

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

Folji ta' OPA/Al/PVC-Al li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita fil-kaxxa.

Flixxun HDPE (volum ta' 15 ml), għatu tal-PP b'dessikant: 30 pillola miksija b'rita ġo kaxxa.

Flixxun HDPE (volum ta' 150 ml), għatu tal-PP b'dessikant: 500 pillola miksija b'rita ġo kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle
92707 Colombes Cedex
Franza

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

Għal folja

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/558/001
14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/002
28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/003
30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/004
50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/005
56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/006
60 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/007
84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/008
90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/009
100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/010

Għal flixxun

30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/011
500 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/012

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦ RA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Il-Polanja

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Il-Kroazja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA/Għal folji u flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lattsosju.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Għal folja

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

50 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

Għal flixxun

30 pillola miksija b'rita

500 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Għal użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Għal flixxun

Wara li tiftaħ il-flixxun l-ewwel darba, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien xahrejn.

Data li jinfetħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Għal folja

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Għal flixxun

Qabel tiftaħ:

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Wara li tiftaħ:

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Franza

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

Għal folja

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/558/001

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/002

28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/003

30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/004

50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/005

56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/006

60 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/007

84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/008

90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/009

100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/010

Għal flixxun

30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/011

500 pillola miksija b'rita: EU/1/09/558/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel BGR 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel

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

Laboratoires BIOGARAN

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA GHAL FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lattsosju.

Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

500 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għal 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara li tiftah il-flixkun l-ewwel darba, il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien xahrejn.

Data li jinfetħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Qabel tiftah:
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdata'.

Wara li tiftah:
Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdata'.

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

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

Laboratoires BIOGARAN
15, boulevard Charles de Gaulle - 92707 Colombes Cedex, Franza

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

EU/1/09/558/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<Mhux applikabbli.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<Mhux applikabbli.>

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA GHAL FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel
Għal użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara li tiftaħ:
Uża fi żmien xahrejn.

Data li jinfetħ: _____

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

30 pillola miksija b'rita

6. OHRAJN

Fih ukoll il-lattosju.

Laboratoires BIOGARAN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel BGR 75 mg pilloli miksija b'rita Clopidogrel

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Clopidogrel BGR u għalxiex jintuża

Clopidogrel BGR fih clopidogrel u jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu prodotti medicinali li jagħxku kontra l-plejtlets. Plejtlets huma strutturi żgħir fid-demm, li jingemghu flimkien waqt l-embolizmu tad-demm. Meta jevitaw dan il-gmiegħ, prodotti medicinali li jagħxku kontra l-plejtlets inaqqsu l-possibilità li jiġu fformati emboli tad-demm (proċess li jissejjah trombosi).

Clopidogrel BGR jittiehed mill-adulti biex jevita li jiġu fformati emboli tad-demm (trombi) b'važi tad-demm li qed jibbiesu (arterji), proċess magħruf bħala aterosklerozi, li jista' jwassal għal każijiet arterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inti nġhatatlek riċetta għal Clopidogrel BGR sabiex jiġi evitat li jiffurmaw emboli tad-demm u jitnaqqas ir-riskju ta' dawn il-każijiet minhabba:

- Għandek kundizzjoni fejn qed jibbiesu l-arterji (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Inti kellek attakk f'qalbek, puplesija jew għandek kundizzjoni magħrufa bħala mard arterjali periferiku.
- kellek uġiħ sever fis-sider magħruf bħala 'angina instabbli' jew 'infart mijokardjali' (attakk tal-qalb). Għat-trattament ta' din il-kundizzjoni it-tabib tiegħek poġġa stent fl-arterja imblokkata jew li djieqet sabiex jerġa jistabilixxi mill-ġdid l-influss tad-demm. It-tabib tiegħek għandu jagħtik medicina oħra li tissejjah acetyl salicylic acid (sustanza prezenti f'hafna medicini użata biex ittaffi l-uġiħ u tnaqqas id-deni kif ukoll tevita li jkun hemm emboli tad-demm).
- Għandek il-qalb li qieghda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep ġodda tad-demm u ma jhallux capep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Clopidogrel BGR u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel BGR u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

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

Tihux Clopidogrel BGR

- Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek kundizzjoni medika li attwalment qed tikkagina emorraġija bħal ulċera fl-istonku jew fsada fil-moħħ.
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Jekk xi waħda minn dawn is-sitwazzjonijiet msemija hawn isfel tapplika għalik, inti għandek tgharraf lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu Clopidogrel BGR:

- tinsab f'riskju oġġla ta' emorraġija bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (bħalma hi ulċera fl-istonku)
 - disturb fid-demm li jpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (emorraġija go kull tessut, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - riċentement kellek ferriment serju;
 - riċentement kellek intervent kirurġiku;
 - ser ikollok xi intervent kirurġiku (li jinkludi wkoll kirurġija dentali) fis-sebat ijiem li jmiss.
- jekk kellek xi embolu f'arterja ta' moħħok (puplesija iskemika) li seħħet fl-aħħar sebat ijiem.
- jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waq t li qed tiehu Clopidogrel BGR:

- Għandek tgharraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ipplanat
- Għandek tgharraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jidher bħala dbabar żgħar homor, b'gheja sfinita spjegabbli jew mhix spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- Jekk taqta' jew twegġa' lilek innifsek, jista' jkun li l-fsada ddum aktar mis-soltu biex tieqaf. Dan hu marbut mal-mod kif taħdem il-medicina tiegħek peress li tevita li jiffurmaw emboli tad-demm. Għal qtugħ minuri u ferrimenti eż. meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan ġeneralment mhux ta' thassib. Madankollu, jekk inti mhasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jordna testijiet tad-demm

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel BGR

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

Xi medicini jistgħu jinfluenzaw kif jaħdem Clopidogrel BGR jew viċi versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- medicini li jistgħu jzidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq, medicini li jraqqu d-demm,
 - medicina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,
 - heparin jew xi medicina oħra li tinjetta biex traqqaq id-demm,
 - ticlopidine, sustanzi oħra kontra l-plejtlets,
 - inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), medicini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, medicini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- carbamazepine, medicini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- efavirenz, jew medicini oħra antiretrovirali (għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),

- moclobemide, medicina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, medicina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, medicina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata ricetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever).

Jekk hassejt uġiġh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jingħatalek Clopidogrel BGR flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna medicini 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.

Clopidogrel BGR ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddiġh

Huwa preferibbli li ma tihux din il-medicina waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel BGR, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk tohroġ tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel BGR, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

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

Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda tahseb biex tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel BGR x'aktarx ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Clopidogrel BGR fih lactose

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

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel BGR

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

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejja li tissejjah 'fibrillazzjoni atriġali' (il-qalb li qiegħda thabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola wahda ta' 75mg ta' Clopidogrel BGR kuljum, meħuda mill-halq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess hin kull ġurnata.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel BGR (4 pilloli ta' 75 mg) fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola wahda ta' 75 mg Clopidogrel BGR kuljum kif imsemmi hawn fuq.

Għandek tiehu Clopidogrel BGR sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-ricetta.

Jekk tiehu Clopidogrel BGR aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel BGR

Jekk tinsa tiehu doża ta' Clopidogrel BGR, imma tiftakar fi żmien 12-il siegħa mid-doża dwar dan, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tiehu d-doża u ma tiftakarx fi żmien 12-il siegħa, tiehux id-doża li jkun missek haġt imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li teħodha s-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel BGR

M'għandekx twaqqaf it-trattament **mingħajr ma jgħidlek it-tabib tiegħek**. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar qabel ma tieqaf teħodhom.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jekk ikollok:

- deni, sinjali ta' infezzjoni jew gheja estrema. Dawn jistgħu jkunu dovuti għal xi tnaqqis fil-livelli ta' ċelluli tad-demm tiegħek.
- Sinjali ta' problemi fil-fwied bhal sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn (suffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċjat ma' emorraġija li tidher taħt il-ġilda bħala marki rqaq ħomor u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- Nefha fil-halq jew disturbi fil-ġilda bhal raxx, haġk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-aktar effett sekondarju komuni hu l-emorraġija.

Emorraġija tista' ssehh bħala emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbenġil, ematoma (ġeneralment fsada jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorraġija fl-ġhajn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

Jekk tesperjenza emorraġija fuq tul ta' żmien meta tiehu Clopidogrel BGR

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demm jiehu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf johroġ. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tiegħek taħdem. Għal qtugħ żgħir u ferrimenti (eż. qtugħ ta' meta tqaxxar) m'għandekx tinkwieta. Madankollu, jekk inti mhasseb dwar l-emorraġija tiegħek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet')

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
Uġiġħ ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligħ, stitikezza, haġna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, haġk, sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim u tirziħ.

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

Effetti sekondarji rari haġna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):
Suffejra, uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs assoċjati ma' tharħir; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin), nefha fil-halq, nfafet fuq il-ġilda; allergiġi fuq il-ġilda; uġiġħ fil-halq (stomatite) tnaqqis fil-persjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ tal-ġhadam; 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' sensittività eċċessiva b'uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm.

Barra minn hekk, it-tabib tieghek ser jidentifika bidliet fid-demm jew ir-riżultati tal-awrina tieghek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen Clopidogrel BGR

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar għurnata ta' dak ix-xahar.

Folja

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u mid-dawl.

Flixxun

Qabel tiftaħ:

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Wara li tiftaħ:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

Wara li tiftaħ il-flixxun l-ewwel darba, il-prodott medicinali għandu jintuża fi żmien xahrejn.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel BGR

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksiya b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma lactose (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel BGR fih lactose'), microcrystalline cellulose, pregelatinized maize starch, macrogol 6000, żejt ir-riġnu idroġenat u hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), talc u propylene glycol fil-kisi tal-pillola.

Kif jidher Clopidogrel BGR u l-kontenut tal-pakkett

Il-pillola miksiya b'rita hi ta' lewn roża f'għamla tonda u ftit imbuzzata.

Kaxxi disponibbli f'7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksiya b'rita ġo folji.

Kaxx ta' 30 u 500 pillola miksiya b'rita fi flieken huma disponibbli.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Laboratoires BIOGARAN

15, boulevard Charles de Gaulle

92707 Colombes Cedex

Franza

I-Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Il-Polonja
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Il-Kroazja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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