

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel dura 75 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (b'hala hydrochloride)

Eċċipjent b'effett maghruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 13 mg ta' żejt ir-rigħnu idroġenat.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża tondi u ftit imbuzzata.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

*Il-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi*

Clopidogrel hu indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali.

Għal aktar tagħrif jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1

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

Pożoloġija

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

Jekk tintesa doza:

- F'inqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doza mill-ewwel imbagħad jiehdu d-doza li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doza li jmiss fil-hin tas-soltu u m'għandhomx jiehdu doza doppja.

- Popolazzjoni pedjatrika.

Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).

- Indeboliment renali.  
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku  
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom dijasteži 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 wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

##### *Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi*

Minhabba r-riskju ta' emorraġiji u effetti ematoloġiċi mhux mixtieqa, l-għadd ta' ċelluli tad-demm u/jew kull ittestjar iehor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati kull meta waqt it-trattament ikun hemm sintomi kliniċi li jindikaw emorraġiji (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex sterojdi li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2. 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 kardijaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-ghoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

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

##### *Emofilija akkwiziżta*

Emofilija akkwiziżta ġiet irrappurtata wara l-użu ta' clopidogrel. F'każijiet ta' Hin ta' Thomboplastin Parzjali (aPTT) attivat izolat ikkonfermat, bi jew mingħajr hrug ta' demm, emofilija akkwiziżta għandha tiġi kkunsidrata. Pazjenti b'dijanjozi kkonfermata ta' emofilija akkwiziżta għandhom jiġu mmanigġjati 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 2C19 (CYP2C19)*

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

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

#### *Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines*

Il-pazjenti għandhom jigu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet li fief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività 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 hija limitata f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom predispożizzjoni għal emorraġġi. Għalhekk, Clopidogrel għandu jintuza b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

#### *Sustanzi mhux attivi*

Dan il-prodott fih ukoll iż-żejt tar-rignu idroġenat li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

*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 jintuza 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' plejtlits indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlits indotta minn collagen. Madankollu, meta ittiedid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġġa li seħħ 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-plejtlits indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oghla ta' emorraġija. 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' emorraġija 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-emorraġija mohbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorraġija gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Terapija ohra meħuda fl-istess hin:*

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 inċerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine u chloramphenicol.

*Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):*

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

Informazzjoni nkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skoraġġut (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 mediċinali ohra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H<sub>2</sub> (hlief cimetidine li huwa inibitur ta' CYP2C19) jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali ohrajn: saru għadd ta' studji kliniċi ohra bi clopidogrel u prodotti mediċinali ohra li ngħataw flimkien sabiex tiġi mistharrġa l-possibilità 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-tehid kongunt ma' phenobarbital, jew oestrogen.

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

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

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 aterotrombotiku. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw diversi prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vażodilaturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (li jinkludu l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

##### *Tqala*

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzjoni clopidogrel ma' jintużax waqt it-tqala.

Studji fuq il-bhejjem ma' jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

##### *Treddigh*

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

##### *Fertilità*

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

#### **4.7 Effetti fuq il-hila b'x issuq u thaddem magni**

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

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### *Sommarju tal-profil ta' sigurtà*

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'aktar minn 42,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, li kienu jinkludu aktar minn 9,000 pazjent trattati għal sena jew aktar. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY u COMMIT huma diskussi hawn taht. In general, clopidogrel 75 mg/day kien paragonabbli ma' ASA 325 mg/day f'CAPRIE minkejja l-età, ġeneru sesswali u razza. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll rapportati b'mod spontaneju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li giet rapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq meta l-aktar li giet rapportata kien fl-ewwel xahar ta' trattament.

F'CAPRIE, f'pazjenti li ngħataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza globali ta' kull tip ta' emorraġija kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' każi severi kienet simili għal clopidogrel 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 baqghu 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 globali ta' emorraġija fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA vs. Il-grupp tal-placebo iżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' emorraġija maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skont linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata globali ta' emorraġija maġġura mhux ċelebrali jew emorraġija ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi.

*Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjonijiet avversi li sehew 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 maghruf (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 maghruf*                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|--------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika |        | Tromboċitopenija, lewkopenija, esinofilja | Newtropsenja, li jinkludi newtropsenja severa | Purpura tromboċitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitosi, tromboċitopenija severa, emofilija A akkwizita, granuloċitopenija, anemija |
| 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)*                             |
| Disturbi psikjatriċi                       |        |                                           |                                               | Allucinazzjonijiet, konfużjoni                                                                                                                                                                                                  |

|                                                    |                                                                    |                                                                                                           |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fis-sistema nervuża                       |                                                                    | Emorraġija intrakranjali (ġew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, paraestesija, sturdament |                             | Tibdil fit-toghma                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Disturbi fl-ghajnejn                               |                                                                    | Fsada fl-ghajnejn (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, pnewmonite interstizjali, pnewmonja eosinofilika                                                                                                                                                                    |
| Disturbi gastrointestinali                         | Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja | Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass                       | Emorraġija retroperitoneali | Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-fwied u l-marrara                     |                                                                    |                                                                                                           |                             | Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali                                                                                                                                                                                                                             |
| Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Tbengil                                                            | Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)                                                                     |                             | Dermatite bl-inafet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematsi, urtikarja, ekzema, lichen planus |



|                                                            |                               |                                                                                                      |  |                                                                           |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi muskolu-skelettriku, tessut konnettiv u fl-ghadam |                               |                                                                                                      |  | Emorraġija muskolu-skelettriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġjia |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka                 |                               | Ematurja                                                                                             |  | Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm                           |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata     | Emorraġija fis-sit tat-titqib |                                                                                                      |  | Deni                                                                      |
| Stharriġ                                                   |                               | 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 antidot u għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfuzjoni ta' plejtllets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

### **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

#### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtllets 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 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 irreversibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja 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 mehlus.

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

#### *Effetti farmakodinamiċi*

Dożi ripetuti ta' 75 mg kuljum ipprođu eww inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel gurnata; dan zied progressivament u lahaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40 % u 60 %. L-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin ta' emorragija reġghu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, ġeneralment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

#### *Effikaċja klinika u sigurtà*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'4 studji double-blind li involvew 'il fuq minn 80,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY u COMMIT kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija ohra li soltu tinghata.

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

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombożi 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 magħżula 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-incidenza ta' każijiet iskemici ġodda (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 jikkorrispondi, għal kull 1,000 pazjent trattat għal sentejn, ma' 10 [CI: 0 sa 20] pazjenti ohra li evitaw każ iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem, m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-akbar (fejn intlahqet rilevanza statistika b'p=0.003) f'pazjenti li ddahlu 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 ddahlu 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 kwalifikanti differenti humiex vera jew b'kombinazzjoni.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

F'studju b'dożi li jibqgħu jgħallew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombożi (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  $\mu$ M ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/gurnata ta' clopidogrel.

F'studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-twelid u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb kongenitali ċjanotiku u megħjuna b'devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) jew 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' għajjuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombożi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-eż 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 ġiet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom eż ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f'postha, irċevew clopidogrel sa 18-il xahar ta' eż. 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 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 wieħed u ieħor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew 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' 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-derivattivi 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, derivattivi thiol ta' clopidogrel. In vitro, din is-sensjela ta' reazzjonijiet metabolici ssehh bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. 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 qawwiya inizjali waħda ta' 300 mg clopidogrel kif ukoll wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg.  $C_{max}$  issehh madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

### Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel  $^{14}$ C-tikkettat fil-bniedem, bejn wieħed u ieħor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wieħed u ieħor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara

doża orali wahda 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 wahda u ripetuta.

#### *Farmakogenetika*

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

L-allel CYP2C19\*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f'metabolizzaturi dghajfa Asjatiċi. Alleli ohra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, u \*8. Persuna li hija metabolizzatur dghajfef 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-Ċinzi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mghaġġel, estensiv, intermedju u dghajfef), 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 mghaġġla, 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 rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dghajfa li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma gietx stabbilita fi provi kliniċi.

Konsistenti ma' dawn ir-risultati, 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 dghajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 µM ADP) tnaqqset b'differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma gietx 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 imhallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dghajfa 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 dghajfa meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

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

#### *Indeboliment renali*

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f'persuni b'mard sever tal-kliewi (tnehhija ta' kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggreggazzjoni tal-plejtlets 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-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaż-żewġ gruppi.

#### *Razza*

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metabolizmu intermedju u dgħajef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (ara l-Farmakoġenetika). Mil-leteratura, 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 tal-medicina**

Waqstudji 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-eżimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-eżimi metabolizzanti tal-fwied li kienu jingħataw clopidogrel fid-doża terapewtika fil-bniedem.

F'doži għoljin hafna, għet jirrapurtata 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 ġimgha lil ġrieden u 104 ġimgha 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 għet 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 ntweri 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 iredgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-izbilupp ta' trabi. Studji farmakokinetiċi speċifiċi li saru b'clopidogrel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jigu eliminati fil-ħalib. Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż effett dirett (fit-tossicità), jew effett indirett (ma jintgħemix tajjeb).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Il-qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline

Colloidal anhydrous silica  
Crospovidone (tip A)  
Macrogol 6000  
Żejt ir-rigħnu idroġenat

Il-kisja:

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Red iron oxide (E172)  
Yellow iron oxide (E172)  
Talc  
Macrogol 3000

## **6.2 Inkompabilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u 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, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita fil-kaxxa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, il-Ġermanja

## **8. NUMRU(T) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/09/560/001-009

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2009  
Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-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**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

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

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

### **• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

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

Mhux applikabbli.



**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA TAGHRIF**

**A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel dura 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll żejt ir-riġnu idroġenat.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

50 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**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**

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, il-Ġermanja

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

EU/1/09/560/001-009

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel dura 75 mg

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|---------------------------------------|

Clopidogrel dura 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

Mylan dura GmbH

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>3. DATA TA' META JISKADI</b> |
|---------------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lott

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Clopidogrel dura 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, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju li jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Clopidogrel dura u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel dura
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel dura
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Clopidogrel dura
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Clopidogrel Dura u għalxiex jintuza**

Clopidogrel dura fih clopidogrel u jifforma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħira ta' id-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 (process imsejjah trombozi).

Clopidogrel dura jittiehed mill-adulti sabiex jevita li jiġu ffurmati emboli tad-dem (trombi) b'vazi tad-dem li qed jibbiesu (arterji), process magħruf bħala aterosklerozi, li jista' jwassal għal każijiet arterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inti ngħatatlek riċetta għal Clopidogrel dura sabiex jiġi evitat li jiffurmaw emboli tad-dem u jitnaqqas ir-riskju ta' dawn il-każijiet minhabba:

- Għandek kundizzjoni fejn qed jibbiesu l-arterji (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Intikkellek attakk f'qalbek, puplesija jew għandek kundizzjoni magħrufa bħala mard arterjali periferiku

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Dura**

##### **Tiehu Clopidogrel dura:**

- jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek kundizzjoni oħra li attwalment qed tikkagina emorragija 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 zgħur, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Clopidogrel dura.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Jekk xi wahda minn dawn is-sitwazzjonijiet msemija hawn isfel tapplika ghalik, inti ghandek tgharraf lit-tabib tieghek qabel ma tibda tiehu Clopidogrel dura:

- tinsab f'riskju oghla ta' emorragija bhal
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' emorragija interna (bhalma hi ulċera fl-istonku)
  - disturb fid-demm li jpoġġik f'riskju ta' emorragija interna (emorragija 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 sehhet fl-ahhar 7 ijiem
- jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliwi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tieghek.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel dura:

- Ghandek tgharraf lit-tabib tieghek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat
- Ghandek tgharraf lit-tabib tieghek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taht 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-mediċina tieghek peress li tevita li jiffurmaw emboli tad-demm. Għal qtugħ minuri u ferrimenti eż. meta taqta' lilek innifsek waqt li qed tqaxxar, dan generalment mhux ta' thassib. Madankollu, jekk inti mhasseb dwar il-fsada tieghek, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')
- It-tabib tieghek għandu mnejn jordna testijiet tad-demm

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini ohra u Clopidogrel Dura**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi mediċina ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini jistgħu jinfluenzaw kif jaħdem Clopidogrel dura jew viċi versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu

- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-ħalq, mediċini li jraqqu d-demm,
- mediċina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi mediċina ohra li tinjetta biex traqqaq id-demm,
- omeprazole, esomeprazole jew cimetidine, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-batterja u tal-fungu,
- fluoxetine, fluvoxamine, jew moclobemide, mediċinii li jittrattaw d-dipressjoni,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, mediċini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanzi ohra kontra l-plejtlets.

Użu kull tant żmien ta' acetylsalicylic acid (mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa), sustanza preżenti f'ħafna mediċini użata biex isserrah l-uġiħ u tnaqqas id-deni, generalment m'għandhiex toħloq problema, imma f'użu prolongat f'ċirkostanzi ohra għandha tiġi diskussa mat-tabib tieghek.

### **Tqala u treddiġh**

Ikun aħjar li ma tihux din il-mediċina waqt it-tqala.



Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel, ghandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tieghek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk tohog tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel, gharraf minnufih lit-tabib tieghek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

M'ghandekx tredda' waqt li qiegħda tuza din il-medicina.

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

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Clopidogrel dura x'aktarx ma jaffettwax il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni.

### **Clopidogrel dura fih castor oil idroġenat**

Dan jista' tikkawza tqalligh fl-istonku u dijarea.

## **3. Kif ghandek tiehu Clopidogrel Dura**

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

Id-doza li generalment tinghata hi ta' pillola ta' 75 mg kuljum li ghandha tittiehed mill-halq bi jew minghajr ikel fl-istess hin kuljum.

Ghandek tibqa' tiehu Clopidogrel dura sakemm it-tabib jibqa' jghidlek tiehdu.

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

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

### **Jekk tinsa tiehu Clopidogrel dura**

Jekk tinsa tiehu doza ta' Clopidogrel dura, imma tiftakar fi zmien 12-il siegħa mid-doza dwar dan, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li tehodha s-soltu.

Jekk tinsa tiehu d-doza ta' Clopidogrel dura, imma ma tiftakarx fi zmien 12-il siegħa dwar dan, tiehux id-doza li jkun missek nadu imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-hin li tehodha s-soltu. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

### **Meta tieqaf tiehu Clopidogrel dura**

**Twaqqaf il-kura minghajr ma jghidlek it-tabib tieghek.** Informa lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf il-kura.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih, jekk ikollok:**

- Deni, sinjali ta' infezzjoni jew gheja estrema. Dawn jistghu jkunu dovuti għal xi tnaqqis fil-livelli ta' ċelluli tad-demmi tieghek.

- Sinjali ta' problemi fil-fwied bhal sfurija tal-ġilda u l-abjad tal-ghajnejn (suffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċjat ma' emorraġija li tidher taht il-ġilda bhal marki rqaq homor u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- Nefha fil-halq jew disturbi fil-ġilda bhal raxx, hakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

#### **L-aktar effetti sekondarju komuni hu l-emorraġija.**

Emorraġija tista' ssehh bhal emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbengil, ematoma (generalment fsada jew tbengil taht il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. F'ghadd żgħir ta' kazijiet, emorraġija fl-ghajn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

#### **Jekk tesperjenza emorraġija fuq tul ta' żmien meta tiehu Clopidogrel dura**

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 tieghek taħdem. Għal qtugħ żgħir u ferrimenti (eż. qtugħ ta' meta tqaxxar) m'għandekx tinkwieta. Madankollu, jekk għandek xi dubju, l-emorraġija ssir serja jew jekk ikollok emorraġija f'partijiet mhux mistennija ta' ġismek, għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

#### **Effetti sekondarji oħra jinkludu**

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

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):  
Uġigh ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligh, stitikezza, hafna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnefnim u tirzih.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):  
Vertigini.

(Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna):  
Suffejra, uġigh addominali severi bi jew minghajr uġigh fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs assoċjati ma' tharhir; reazzjonijiet allergiċi generalizzati (pereżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin), nefha fil-halq, nfafet fuq il-ġilda; allergiji fuq il-ġilda; uġigh fil-halq (stomatite) tnaqqis fil-pressure tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġigh tal-ghadam; uġigh muskolari, tibdiliet fil-mod fit-togħma tal-ikel.

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

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

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f'Appendiċi V.

Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Clopidogrel Dura**

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, il-flixkun jew fuq il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar jum ta' dak ix-xahar.

Ahzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

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

### **X'fih Clopidogrel dura:**

-Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrochloride).

-L-ingredjenti l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (tip A),

macrogol 6000, żejt ir-rigñu idroġenat (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Dura fih castor oil idroġenat')

- Rita tal-pillola: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), talc and macrogol 3000.

### **Id-Dehra ta' Clopidogrel dura u l-kontenuti tal-pakkett:**

Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża f'għamla tonda u daqsxejn imbuzzata.

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

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

### **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq**

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, D-64295 Darmstadt, il-Ġermanja

### **Il-Manifattur**

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq.

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **България**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

#### **Ceská republika**

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

#### **Magyarország**

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

#### **Danmark**

Mylan AB

Tel: + 46 8-555 227 50

#### **Malta**

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

#### **Deutschland**

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

#### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)33 2997080

#### **Eesti**

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

#### **Norge**

Mylan AB

Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

#### **Ελλάδα**

#### **Österreich**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 9936410

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
tel: + 34 93 3786400

**France**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Ireland**

Mc Dermott Laboratories Ltd  
Tel: + 1800 272 272  
Allphar +353 1 4041600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39/02-61246921

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: +35 7 24656165

**Latvija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

**Polska**

Mylan Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 5466400

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Phone: + 00351 21 412 7200

**România**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Slovenija**

Mylan SAS  
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

**Slovenská republika**

Mylan sr.o  
Tel: +421 2 32 604 901

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-555 227 50

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.