

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulfate)

Eccipjent b'effett maghruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 59,05 mg ta' lactose (b'hala monohydrate).

Ghal-lista shiha ta' eccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita li huma ta' lewn roża ċar għal roża, f'għamla ta' kapsuli b' "93" imnaqqxa fuq naħa waħda u "7314" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja 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.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewga-Q), li jinkludi 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 li jkun għaddejjin minn intervent koronarju perkutaneju (inkluż pazjenti għaddejjin minn proċess biex jitpoġġa stent) jew f'pazjenti trattati bil-medicini u elegibbli għal terapija trombotika/fibrinolitika.

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

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

- Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA punteġġ (ABCD¹ ≥4) jew ta' IS minuri (NIHSS² ≤3) fi żmien 24 siegħa mill-avveniment jew ta' TIA jew ta' IS.

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

F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali li għallinqas għandhom fattur 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 jogħgbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

² National Institutes of Health Stroke Scale

Pozoloġija

- **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 mijokarijaku mhux mewġa Q): it-trattament b'clopidogrel għandu jiġi mibdi b'doza inizjali waħda ta' 300 mg jew 600 mg. Doza qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'età ta' <75 sena meta jkun hemm il-ħsieb ta' intervent koronarju perkutanju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'Clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Peress li dozi oġhla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju oġhla ta' emorraġiji hu rakkomandat li d-doza ta' ASA m'għandix tkun oġhla 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 (ara sezzjoni 5.1).
 - Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:
 - Għall-pazjenti ttrattati bil-medicini u eliġibbli għal terapija trombolitika/fibrinolitika clopidogrel għandu jingħata bhala doza waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doza qawwija inizjali ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis sustanzi trombotiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku ta' aktar minn 75 sena clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doza tal-bidu. Terapija kombinata għandha tiġi mibdija kemm jista' jkun malajr wara li jibdew 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).
 - Meta jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (PCI *percutaneous coronary intervention*):
 - Clopidogrel għandu jinbeda b'doza ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti għaddejmin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejmin minn PCI aktar minn 24 siegħa wara li rċewew terapija fibrinolitika. F'pazjenti ≥ 75 sena t'età l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
 - Doza ta' kkargar ta' 300 mg clopidogrel għandha tingħata f'pazjenti għaddejmin minn PCI fi żmien 24 siegħa minn meta rċewew terapija fibrinolitika.

It-trattament b'clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum b'ASA 75 mg – 100 mg kuljum. It-terapija kkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li jibdew is-sintomi u titkompla għal 12-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

Jekk doza ma tittehidx

- Fi żmien inqas minn 12-il siegħa wara l-hin regolari skedat: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza minnufih u mbagħad jieħdu d-doza li jmiss fil-hin regolari skedat.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doza li jmiss fil-hin regolari skedat u m'għandhomx jieħdu doza doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

- *Anzjani*
Sindromu koronarju akut mhux bis-segment ST elevat (angina li mhijiex stabbli jew infart mijokardijaku mhux bi Q-wave):
 - Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti <75 sena t'età meta jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:*
 - Għal pazjenti ttrattati bil-medicini u eligibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika: f'pazjenti li għandhom età ta' iżjed minn 75 sena, clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doża ta' kkargar.
- Għal pazjenti għaddejnin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejnin minn PCI aktar minn 24 siegħa minn meta rċevew terapija fibrinolitika:*
 - F'pazjenti b'età ta' <75 sena l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba thassib dwar 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

Għal 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 sever tal-fwied.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi emorraġiċi u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet emorraġiċi avversi u effetti ematoloġiċi, l-għadd ta' ċelluli tad-demem u/jew kull ittestjar iehor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati kull meta waqt it-ttrattament ikun hemm sintomi kliniċi li jindikaw emorraġiċi (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 jkun qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew medicini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwijn ta' CYP2C19 jew prodotti medicinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraġija, it-terapija tripla ta' kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta' puplesija f'pazjenti b'puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). 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-għoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittieħdu mill-ħalq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġija (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 jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tiġi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittieħed xi prodott medicinali 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 jieħdu clopidogrel (waħdu 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.

L-użu ta' doża qawwija tal-bidu ta' clopidogrel 600 mg mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr l-elevazzjoni tas-segment ST u b'età ta' ≥ 75 sena minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada f'din il-popolazzjoni.

Minhabba data klinika limitata f'pazjenti ≥ 75 sena t'età b'STEMI PCI, u ż-żieda fir-riskju ta' fsada, l-użu tad-doża ta' kkargar ta' clopidogrel 600 mg għandha tiġi kkunsidrata biss wara evalwazzjoni individwali mill-ispeċjalista tar-riskju ta' fsada tal-pazjent.

Purpura Tromboċitopenika Trombotika (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP)

Ġiet rapportata Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) b'mod rari ħafna 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 plażmafereżi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesija iskemika riċenti

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

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

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li għandhom metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2C19, clopidogrel f'doži rakkomandati jiffurmaw inqas mis-sustanza attiva ta' clopidogrel u għandhom inqas effett fuq il-funzjoni tal-plejtlits. Hemm tests disponibbli sabiex jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19.

Peress li clopidogrel jiġi parzjalment metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skorragit (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' impedituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

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

Sustrati ta' CYP2C8

Hija meħtieġa l-kawtela f'pazjenti kkurati fl-istess hin bi clopidogrel u bi 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 giet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtrogenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom żieda 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 tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

L-esperjenza hija limitata f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom predispożizzjoni għal emorraġji. Għalhekk, Clopidogrel għandu jintuza b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi mhux attivi

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-mediċina.

Sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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-emorraġji (ara sezzjoni 4.4). Ghalkemm l-għoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma immodifikk il-farmakokinetiċi ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat (INR) f'pazjenti li jirċievu terapija tal-warfarin fuq perijodu twil ta' żmien, l-għoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' warfarina jżid ir-riskju ta' emorraġji minhabba effetti indipendenti ta' emostasi.

Inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li jirċievu fl-istess waqt 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' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn collagen. Madankollu, meta ittiehid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju

akbar ta' emorraġija. 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-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oġġla ta' emorraġija. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Thrombolitiċi: is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi tal-fibrini u mhux fribri 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-għoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien žid l-emorraġija moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' žieda 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).

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 mehuda fl-istess ħin

Stimulaturi ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw f'żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal żieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal żieda fl-inibizzjoni tal-plejtlits, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulaturi ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

Peress li clopidogrel jiġi parzjalment metabolizzat għal metabolit attiv minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' din l-enzima mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni għadu mhux stabbilit. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' impedituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skorragit (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Mediċini li huma inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 jinkludu, pereżempju omeprazole u esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazepine u efavirenz.

Impedituri tal-Proton Pump (Proton Pump Inhibitors, PPI): Meta omeprazole 80 mg jingħata waħdu fl-istess ħin ma' clopidogrel jew bi 12-il siegħa differenza bejn l-għoti taż-żewġ mediċini l-espożizzjoni għall-metabolit effettiv ždiedet b'45% (doża inizjali) u 40% (doża ta' manteniment). In-tnaqqis kien assoċjat b'39% (doża inizjali) u 21% (doża ta' manteniment) tnaqqis fl-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlits. Esomeprazole hu mistenni li jagħti interazzjoni simili b'clopidogrel.

Tagħrif inkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (pharmacokinetic, PK)/farmakodinamika (pharmacodynamic, PD) f'termini ta' każijiet kardjovaskulari maġġuri ġew rapportati kemm mil-lat ta' studji ta' osservazzjoni u kemm kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skorragit (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis notevoli iżgħar fl-espożizzjoni tal-metabolit ġie osservat għal pantoprazole jew lansoprazole. Il-koncentrazzjonijiet tal-metabolit attiv fil-plażma kien imnaqqas b'20% (doża inizjali) u 14% imnaqqas (doża ta' manteniment) waqt terapija fl-istess waqt b' pantoprazole 80 mg darba kuljum. Dan kien assoċjat ma tnaqqis fl-impediment medju ta' aggregazzjoni bi 15% u 11% rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata ma' pantoprazole.

Mhemmx evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċidu mill-istonku bħal imblokkaturi ta' H2 jew antaċidi jinterferixxu mal-attività kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.

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

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapija antiretrovirali msahħin huma f'riskju ogħla ta' avvenimenti vaskulari.

Ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir jew b'cobicistat. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix ċerta, kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reġgħu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkgar b'clopidogrel. L-inibizzjoni medja tal-plejtlits tista' titnaqqas bl-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u ritonavir. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' clopidogrel ma' terapija b'ART imsaħħa għandu jiġi skoraggut.

Prodotti mediċinali oħra:

Għadd ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien sabiex tiġi mistharrġa l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol u nifedipine,. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' gietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-teħid 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 metabolizzati minn CYP2C9 jistgħu jiġu amministrati flimkien ma' clopidogrel b'mod sikur.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħżiena 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 jigix eliminat fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel jigix eliminat fil-ħalib tal-omm. Bhala miżura prekawzjonarja, it-treddigh m'għandux jitkompla waqt it-trattament b'Clopidogrel ratiopharm.

Fertilità

Clopidogrel ma ntweriex li jibdel il-fertilità fi studji li saru fuq l-animali .

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' aktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, li kienu jinkludu aktar minn 12,000 pazjent trattati għal sena jew aktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/day kien paragonabbli ma' ASA 325 mg/day f'CAPRIE minkejja l-età, ġeneru sesswali 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 tal-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll rapportati b'mod spontaneju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet rapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq meta l-aktar li ġiet 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 u ASA.

F'CURE ma kienx hemm eċċessi ta' emorraġiji maġġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu t-terapija aktar minn 5 ijiem qabel l-intervent kirurġiku. F'pazjenti li baqgħu jieħdu t-trattament fil-ħamest ijiem ta' qabel l-intervent kirurġiku tal-bajpass, ir-rata ta' każijiet kienet ta' 9.6 għal clopidogrel flimkien ma' ASA, u 6.3% għal placebo flimkien ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm zieda globali ta' emorraġija fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA (17.4%) vs. Il-grupp tal-placebo flimkien ma' ASA (12.9%). 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 ċerebrali jew emorraġija ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi.

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiz-zewg gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabt barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp placebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-zewg 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).

F'TARDIS, pazjenti b'puplesija iskemika reċenti li kienu qed jirċievu terapija intensiva għal kontra l-plejtlits b'tliet prodotti mediċinali (ASA + clopidogrel + dipyridamole) kellhom aktar fsada u fsada ta' aktar severità meta mqabbel ma' jew clopidogrel waħdu jew ASA u dipyridamole meħuda flimkien (OR komuni aġġustat 2.54, 95% CI 2.05-3.16, p<0.0001).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li seħhew 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 sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

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

				frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali (għew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajnejn (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, pulmone eosinofilika
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalliġħ, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfocitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u l-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied abnormali
Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-inafjet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja

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

* Informazzjoni li għandha x'taqsam ma' clopidogrel bi 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-professionisti 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 tittieħed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfużjoni ta' plejtlets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodrug, b'wieħed mill-metaboliti tiegħu ikun impeditur għall-aggregazzjoni ta' plejtlets. Clopidogrel irid jiġi metabolizzat b'enzimi ta' CYP450 biex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel silettivament jimpedixxi l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettatur tal-plejtlet tiegħu P2Y₁₂ u l-attivazzjoni sussegwenti li ssir permezz ta' ADP tal-kumpless ta' glycoprotein GPIIb/IIIa, li b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets. Minhabba l-irbit irriversibbli, plejtlets esposti huma effettwati għall-kumplament tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkupru ta' funzjoni normali tal-plejtlets sseħħ f'rata konsistenti mar-rendiment tal-plejtlets. L-aggregazzjoni ta' plejtlets mnebbħa b'agonisti li mhumieq ADP hija wkoll impedita bl-imblokkar tal-amplifikazzjoni ta' attivazzjoni ta' plejtlets b'ADP rilaxxat.

Minhabba li l-metabolit attiv jiġi f'format b'enzimi ta' CYP450, li wħud minnhom huma polimorfiki jew suġġetti għal impediment minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha ser ikollhom impediment xieraq għal plejtlets.

Effetti farmakodinamiċi

Dozi ripetuti ta' 75 mg kuljum iproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan żied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-ħin ta' emorraġija reġġu 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'7 studji double-blind li involvew 'il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY u COMMIT, CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu 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 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-inċidenza ta' każijiet iskemiki 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 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'analizi 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' sottogrupperi 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 isntabbli jew infart mijokardijaku li mhux mewġa Q) u li seħħew fi żmien 24 siegħa mill-aktar episodju riċenti ta' uġiġħ 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 kardijaci 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 godda (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%-2%, p=0.0005) għall-grupp ittrattat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie 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 ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħħlu 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-ħtieġa ta' rivaskularizzazzjoni, età, generu sesswali, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analiżi primarja. B'mod partikulari, f'analiżi 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 jixbħu l-parti totali tal-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fuq perijodu ta' żmien twil (bħal heparin/LMWH, antagonisti GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jbaxxu 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).

Infart Mijokardijaku bis-segment ST elevat

F'pazjenti b'MI akut bis-segment ST elevat (STEMI - *ST-segment elevation MI*), is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel ġew evalwati f'2 studji każwali, ikkontrollati bi placebo u double-blind, CLARITY, analiżi prospettiva ta' sottogrupp ta' CLARITY (CLARITY PCI) 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 ippjanat li tinghata 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 meħtiegħ, 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-angiografija koronarja. Għal pazjenti li ma saritilhomx l-angiografija, 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.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp clopidogrel u 21.7% fil-grupp tal-placebo laħqu l-punt prinċipali aħhari, li jirrapreżenta 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-generu sesswali tal-pazjent, il-lok tal-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika hew heparin użat.

L-analiżi tas-sottogrupp CLARITY PCI involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċevew doża ta' kkargar (LD-loading dose) ta' 300 mg ta' clopidogrel (n=933) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċevew placebo (n=930) (3.6% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 6.2% bi placebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; $p=0.008$). Il-pazjenti li rċevew 300 mg LD ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġurnata wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċevew placebo (7.5% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 12.0% bi placebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p=0.001$). Madankollu, dan l-iskop finali kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in ġenerali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada magġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi placebo, $p>0.99$). Is-sejbiet ta' din l-analiżi jsostnu l-użu kmieni ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel f'STEMI u l-istrategija ta' trattament ta' rutina minn qabel b'clopidogrel f'pazjenti li jkun għaddejjin minn PCI.

L-għamla 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 jseħħ infart ieħor, 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 jirrapreżenta tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehed iqies l-età, il-generu sesswali, il-kura bi jew mingħajr fibrinolitici, u kien osservat kmieni sa minn 24 siegħa.

Doża ta' kkargar ta' clopidogrel 600 mg f'Pazjenti bis-Sindromu Koronarju Akut Għaddejjin minn PCI

CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes)

Din il-prova fattorjali magħmula b'mod arbitrarju inkludiet 25,086 individwu b'sindromu koronarju akut (ACS - acute coronary syndrome) intenzjonati għal PCI kmieni. B'mod arbitrarju, il-pazjenti ntgħażlu għal jew doża doppja (600 mg f'Jum 1, imbagħad 150 mg f'Jiem 2–7, imbagħad 75 mg kuljum) kontra doża standard (300 mg f'Jum 1 imbagħad 75 mg kuljum) ta' clopidogrel, u doża għolja (300–325 mg kuljum)

kontra doża baxxa (75–100 mg kuljum) ta' ASA. L-24,835 pazjent b'ACS li rreġistraw għamli angjografija koronarja u 17,263 irċewew PCI. Fost is-17,263 pazjent li rċewew it-ttrattament PCI, meta mqabbel mad-doża standard, clopidogrel b'doża doppja naqqas ir-rata tal-punt finali primarju (3.9% vs 4.5% HR adjusted = 0.86, 95% CI 0.74-0.99, p=0.039) u naqqas b'mod sinifikanti t-trombozi fl-istent (1.6% vs 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55-0.85; p=0.001). Fsada maġġuri kienet aktar komuni bid-doża doppja milli bid-doża standard ta' clopidogrel (1.6% vs 1.1%, HR=1.41, 95% CI 1.09-1.83, p=0.009). F'din il-prova, doża ta' kkarġar ta' clopidogrel 600 mg uriet effikaċja konsistenti f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena u f'pazjenti < 75 sena t'età.

ARMYDA-6 MI (*The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction*)

Din il-prova internazzjonali, prospettiva, multicentrika u magħmula b'mod arbitrarju, evalwat it-ttrattament minn qabel b'LD ta' clopidogrel 600 mg kontra 300 mg f'kuntest ta' PCI urġenti għal STEMI. Pazjenti rċewew LD ta' clopidogrel 600 mg (n=103) jew LD ta' clopidogrel 300 mg (n=98) qabel PCI, imbagħad ingħataw riċetta għal 75 mg/jum mill-ġurnata wara l-PCI għal sena. Pazjenti li rċewew LD ta' 600 mg ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fid-daqs tal-infart meta mqabbla ma' dawk li rċewew LD ta' 300 mg. Kien hemm inqas frekwenza ta' tromboliżi fil-fluss MI ta' Grad < 3 wara PCI fl-LD ta' 600 mg (5.8% kontra 16.3%, p=0.031), titjib fl-LVEF mal-ħruġ mill-isptar ($52.1 \pm 9.5\%$ kontra $48.8 \pm 11.3\%$, p=0.026), u avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri wara 30 ġurnata kienu inqas (5.8% kontra 15%, p=0.049). Ma għet osservata ebda żieda fil-fsada u fil-komplikazzjonijiet fil-post fejn sar l-intervent (skopijiet finali sekondarji f'JUM 30).

HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Din il-prova ta' analiżi *post-hoc* saret biex tiġi evalwata jekk LD ta' 600 mg clopidogrel tipprovdix inibizzjoni aktar mgħaġġla u akbar tal-attivazzjoni tal-plejtlits. L-analiżi eżaminat l-impatt ta' LD ta' 600 mg meta mqabbel ma' 300 mg fuq l-eżiti kliniċi wara 30 ġurnata f'3311-il pazjent mill-prova prinċipali (n=1153; grupp tal-LD ta' 300 mg; n=2158; grupp tal-LD ta' 600 mg) qabel il-katetirizzazzjoni kardijaka segwit minn doża ta' 75 mg/jum għal ≥ 6 xhur wara l-ħruġ mill-isptar. Irriżultati wrew tnaqqis sinifikanti fir-rati mhux aġġustati ta' mortalità wara 30 ġurnata (1.9% kontra 3.1%, p=0.03), infart mill-ġdid (1.3% kontra 2.3%, p=0.02), u trombozi ċerta jew probabbli fl-istent (1.7% kontra 2.8%, p=0.04) bl-LD ta' 600 mg mingħajr rati oġhla ta' fsada. Permezz ta' analiżi multivarjabbli, LD ta' 600 mg kien indikatur indipendenti ta' rati aktar baxxi ta' avvenimenti kardijaċi avversi maġġuri wara 30 ġurnata (HR: 0.72 [95% CI: 0.53–0.98], p=0.04). Ir-rata ta' fsada maġġuri (li mhix relatata ma' CABG) kienet ta' 6.1% fil-grupp tal-LD 600 mg u 9.4% fil-grupp tal-LD 300 mg (p=0.0005). Ir-rata ta' fsada minuri kienet ta' 11.3% fil-grupp tal-LD 600 mg u 13.8% fil-grupp tal-LD 300 mg (p=0.03).

It-Ttrattament fit-Tul (12-il xahar) b'Clopidogrel flimkien ma' ASA f'Pazjenti STEMI wara PCI

CREDO (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*)

Din il-prova kkontrollata bil-plaċebo, double-blind u magħmula b'mod arbitrarju saret fl-Istati Uniti u l-Kanada biex jiġi evalwat il-benefiċċju ta' ttrattament fit-tul (12-il xahar) b'clopidogrel wara PCI. Kien hemm 2,116-il pazjent li b'mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu 300 mg clopidogrel LD (n=1,053) jew plaċebo (n=1,063) 3 sa 24 siegħa qabel PCI. Il-pazjenti kollha rċewew 325 mg ta' aspirina. Wara, il-pazjenti kollha rċewew clopidogrel 75 mg/jum sa Jum 28 fiż-żewġ gruppi. Minn Jum 29 għal 12-il xahar, pazjenti fil-grupp ta' clopidogrel rċewew 75 mg/jum clopidogrel u fil-grupp ta' kontroll rċewew plaċebo. Iż-żewġ gruppi rċewew ASA matul l-istudju kollu (81 sa 325 mg/jum). Wara sena, gie osservat tnaqqis sinifikanti b'clopidogrel fir-riskju kollettiv ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija (26.9% tnaqqis relattiv, 95% CI: 3.9%-44.4%; p=0.02; tnaqqis assolut 3%) meta mqabbel ma' plaċebo. Wara sena ma għet osservata ebda żieda sinifikanti fir-rata ta' fsada maġġuri (8.8% b'clopidogrel kontra 6.7% bi plaċebo, p=0.07) jew fsada minuri (5.3% b'clopidogrel kontra 5.6% bi plaċebo, p=0.84). L-akbar riżultat ta' dan l-istudju huwa li t-tkomplija ta' clopidogrel u ASA għal mill-inqas sena wassal għal tnaqqis f'avvenimenti maġġuri trombotiċi li kien klinikament u statistikament sinifikanti.

EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*)

Din il-prova prospettiva, open-label u magħmula b'mod arbitrarju saret fil-Korea biex jiġi evalwat jekk terapija doppja kontra l-plejtlits għal 6 xhur (DAPT- *dual antiplatelet therapy*) ma kienitx inferjuri għal 12-il

xahar ta' DAPT wara t-trapjant ta' stents li jerhu l-medicina bil-mod. L-istudju inkluda 1,443 pazjent għaddejjin minn trapjant li b'mod arbitrarju ntgħażlu biex jirċievu 6 xhur DAPT (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum gal 6 xhur u mbagħad ASA wahdu sa 12-il xahar) jew 12-il xahar DAPT (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum għal 12-il xahar). Ma giet osservata ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' falliment tar-reċipjent taħt mira (magħmul minn mewt kardjovaskulari, MI jew re-vascularizzazzjoni ta' reċipjent taħt mira) li kien l-iskop finali primarju bejn il-gruppi DAPT ta' 6 xhur u 12-il xahar (HR: 1.14; 95% CI: 0.70-1.86; p=0.60). Barra minn hekk, l-istudju ma wera l-ebda differenza sinifikanti fil-punt finali ta' sigurtà (magħmul minn mewt, MI, puplesija, trombozi fl-istent jew fsada maġġuri TIMI) bejn il-gruppi DAPT ta' 6 xhur u 12-il xahar (HR: 1.15; 95% CI: 0.64-2.06; p=0.64). L-akbar riżultat ta' dan l-istudju kien li 6 xhur ta' DAPT ma kienx inferjuri għal 12-il xahar ta' DAPT fir-riskju ta' falliment tar-reċipjent taħt mira.

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f' Sindromu Koronarju Akut

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

Il-benefiċċju kliniku 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 trombozi 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 gie osservat fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* uriet 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 tinzamm l-effikaċja.

TOPIC (*L-Aħjar Żmien għall-Inibizzjoni tal-Plejtlets 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' intervent koronarju perkutaneju (PCI- *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħżula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtlets permezz ta' żewġ sustanzi (DAPT - *de-escalated dual antiplatelet therapy*) jew ikomplu l-iskeda ta' dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b' Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST (STEMI - *ST-elevation-MI*) jew Infart Mijokardijaku mingħajr elevazzjoni tal-ST (NSTEMI-*non-ST-elevation-MI*) 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 taħt 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-izjed minhabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma giet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemici (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 bhala 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-Plejtli fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejtli 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 pozittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħazlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Ġranet 8-14) (n=1304), flimkien ma' ASA (<100 mg/ġurnata). F'Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejtli (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 sarilhom l-ittestjar tal-livell għoli ta' reattività tal-plejtli (HPR - *high platelet reactivity*). Jekk l-HPR \geq 46 unità, il-pazjenti reġġu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/ġ għal 11.5 xhur; jekk l-HPR<46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/ġ għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-fergħa tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew segwiti għal sena.

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad \geq 2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorità – Ħamsa u disgħin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri=0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri = 0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali ta' fsada BARC \geq 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).

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

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

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

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

Ir-riżultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien kwalunkwe avveniment ġdid ta' puplesija (iskemika jew emorraġika) fl-ewwel 90 jum wara IS akut minuri jew riskju għoli ta' TIA. Dan seħħ f'212-il pazjent (8.2%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 303 pazjenti (11.7%) fil-grupp t'ASA (proporzjon ta' periklu [HR, *hazard ratio*] ta' 0.68; intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI, *confidence interval*], 0.57 sa 0.81; P<0.001). IS seħħ f'204 pazjenti (7.9%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 295 (11.4%) fil-grupp t'ASA (HR, 0.67; 95% CI, 0.56 sa 0.81; P<0.001). Puplesija emorraġika sehhet fi 8 pazjenti f'kull wiehed miż-żewġ gruppi ta' studju (0.3% minn kull grupp). Emorraġija moderata jew severa sehhet f'seba' pazjenti (0.3%) fil-grupp ta' clopidogrel-ASA u fi tmienja (0.3%) fil-grupp t'ASA (P = 0.73). Ir-rata ta' kwalunkwe avveniment ta' fsada kienet ta' 2.3% fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 1.6% fil-grupp t'ASA (HR, 1.41; 95% CI, 0.95 sa 2.10; P = 0.09).

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

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

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

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

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

Tabella 1- Distribuzzjoni t'avvenimenti magġuri iskemici u t'emorragiji magġuri matul il-kors taż-żmien skont it-trattament li ġie assenjat f'CHANCE u POINT

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

Fibrillazzjoni atrijali

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

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

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

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ≥ 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-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-ventriklju tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklju tax-xellug $< 45\%$; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (margin ta' 0-6).

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

Tlieta u sebghin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li 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 isseħħ 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 seħħew 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 jiehdu 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' għajjnuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess ħin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 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 għet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f'postha, irċevew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

L-istudji CLARINET u PICOLO saru bl-użu ta' soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel. F' studju ta' bijodisponibbiltà relattiva fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit prinċipali ta' ċirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment 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 malajr b'rata mgħaġġla. L-ogħla livelli medji ta' clopidogrel mhux mibdul fil-plażma (madwar 2.2-2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew madwar 45 minuti wara d-doża. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skont l-eliminazzjoni fl-urina tal-metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit (mhux attiv) ċirkolanti prinċipali jintrabu b'mod riversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* fuq medda sħiħa ta' konċentrazzjonijiet.

Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi metabolizzat f'żewġ passaqġi metabolici ewlenin: wieħed permezz ta' esterases u li jwassal għall-idrolisi fid-derivat mhux attiv ta' carboxylic acid (85% ta' metaboliti ċirkolanti), u l-passaqġ l-ieħor li jsir permezz ta' cytochromes multipli ta' P450. Clopidogrel huwa l-ewwel metabolizzat għal metabolit intermedjarju ta' 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu sussegwenti tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel jirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivat ta' 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 attiv ta' thiol li jkun ġie iżolat *in vitro*, jintrabat malajr u b'mod riversibbli mar-riċettaturi tal-plejtlets, u b'hekk jimpedixxi aggregazzjoni ta' plejtlets.

Is- C_{max} tal-metabolit attiv huwa għoli d-doppju wara doża waħda ta' 300 mg clopidogrel inizjali bħal ma hu wara erbat ijiem b'doża ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} iseħh madwar 30-60 minuta wara li tingħata d-doża.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel tikkettat b'¹⁴C fil-bniedem, madwar 50% kien eliminat fl-awrina u madwar 46% fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaqġ. Wara doża waħda meħuda mill-ħalq ta' 75 mg, clopidogrel għandu half-life ta' madwar 6 sigħat. Il-half-life ta' eliminazzjoni tal-metabolit ċirkolanti (mhux attiv) kien ta' 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

CYP2C19 hu involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv u tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Il-farmakokinetici tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u l-effetti kontra l-plejtlets, kif imkejla b'assaqġi ta' aggregazzjoni ta' plejtlets eks vivo, ivarjaw skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi għal metabolizmu funzjonali sħiħ waqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-maġġoranza ta' alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-bniedem Kawkasi (85%) u (99%) f' metabolizzaturi batuti Ażjatici. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu nieqes jew imnaqqas jinkludu huma inqas frekwenti u jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7 u *8. Pazjent bi stat ta' metabolizzatur batut ser ikollu żewġ alleli mingħajr funzjonikif imfisser hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi tal-metabolizzatur batut CYP2C19 huma madwar 2% għal Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċiniżi. Jistgħu jsiru tests sabiex jiġi stabbilit l-ġenotip CYP2C19 ta' pazjent.

Studju inkroċjat ta' 40 individwu b'saħħithom, 10 kull wieħed fl-erba' gruppi tal-metabolizzatur ta' CYP2C19 (ultrarapidu, estensiv, intermedjarju u batut), ivvalorizza r-risponsi farmakokinetici u kontra l-plejtlets meta ngħataw 300 mg segwiti minn 75 mg /jum u 600 mg segwiti minn 150 mg/jum, kull wieħed għal total ta' 5 ijiem (stat fiss). Ma dehrux differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni attiva tal-metabolit u

l-impediment medju ta' aggregazzjoni ta' plejtlits (IPA) bejn il-metabolizzaturi ultrarapidi, estensivi u intermedjarji. F' metabolizzaturi batuti, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit tnaqqset minn 63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg, risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi batuti b' IPA medju (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 intermedjarji. Meta metabolizzaturi batuti rċewew il-programm ta' kura ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit kien ikbar minn dak tal-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, l-IPA kien ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), li kienu akbar minn daww tal-metabolizzaturi batuti li rċewew il-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg u kien simili għall-gruppi l-oħra ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 li qed jirċievu l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Doża xierqa għall-programm ta' kura ta' din il-popolazzjoni ta' pazjenti għadha ma gietx stabbilita minn riżultati ta' provi kliniċi.

B' mod konsistenti mar-riżultati t'hawn fuq, f' meta-analiżi li kien jinkludi 6 studji ta' 335 individwu ttrattat b' clopidogrel fi stadju fiss, intwera li l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tnaqqset bi 28% għall-metabolizzaturi intermedjarji, u 72% għall-metabolizzaturi batuti filwaqt li l-impediment ta' aggregazzjoni ta' 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 minn aspekk kliniku f' pazjenti trattati bi clopidogrel ma gietx ivvalorizzata fi provi prospettivi, każwali jew b'kontrolli. Madanakollu, kien hemm għadd ta' analiżi retrospektivi, sabiex dan l-effett jiġi evalwat f' pazjenti kkurati bi clopidogrel li għalihom hemm riżultati ta' ġenotipi. CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll bħala numru ta' studji ta' koorti ppubblikati

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 tal-istudji ta' koorti (Collet, Sibbing, Giusti), il-grupp ikkombinat ta' pazjenti bi stat intermedjarju jew batut kellhom rata ogħla ta' każijiet kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjali u puplesija) jew trombozi bi stent meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

F' CHARISMA u studju ta' koorti wieħed (Simon), zieda fir-rata tal-każ ġie

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wieħed mill-istudji ta' koorti (Trenk), l-ebda każ ta' zieda fir-rata ma ġie osservat li kien ibbażat fuq stat ta' metabolizzatur.

L-ebda wieħed minn dawn l-analiżi ma kienu ta' daqs xieraq sabiex jiġu osservati differenzi fir-riżultati ta' metabolizzaturi batuti.

Popolazzjonijiet speċjali

Il-farmakokinetiċi tal-metabolit attiv ta' clopidogrel mhumiex magħrufa f' dawn il-popolazzjonijiet speċjali.

Indeboliment tal-kliewi

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum, f' individwi b' mard tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) l-inibizzjoni għall-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP kien aktar baxx (25%) minn dak osservat f' individwi b' saħħithom, madanakollu, it-titwil fiż-żmien ta' ħin ta' emorraġġi kien simili għal dak osservat f' individwi b' saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment tal-fwied

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied sever, l-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlets mnebbħa mill-ADP kienet simili għal dik osservata f' individwi b' saħħithom. Il-ħin medju ta' tidwim ta' emorraġġi kien ukoll simili fiż-żewġ gruppi.

Razza

Il-prevalenza ta' alleli ta' CYP2C19 li jirriżultaw f' metabolizmu intermedjarju u dgħajjed ta' CYP2C19 ivarja skont ir-razza/etniċità (ara Farmakogenetika). Skont il-letteratura medika, hemm biss tagħrif ristrett dwar il-popolazzjonijiet Ażjatiċi sabiex wieħed ikun jista' jassessja l-implikazzjoni klinika miksuba tal-ġenotip ta' dan is-CYP f' każijiet kliniċi.

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

Waqf 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 ġiex 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 ġimgħa lil ġrieden u 104 ġimgħa 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 ġie 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 ntwera 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 farmakokinetiċi 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 monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidone (tip A)
Żejt veġetali idroġenat
Sodium laurilsulfate

Il-kisi:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jehtieg ebda kundizzjonijiet ta' hażna speċjali

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

Folji perforati li jitqaxxru ta' doża waħda, folji pperforati ta' doża waħda tal-aluminju-aluminju u fliexken tal-HDPE b'għotjien tal-polypropylene jew għeluq rezistenti għat-tfal tal-polypropylene u b'dessikant tas-silika ġel

Folji pperforati u folji pperforati li jitqaxxru li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pilloli miksija b'rita.

Pakketti kalendarji ta' folji pperforati ta' aluminju/aluminju li fihom 28x1 pilloli miksija b'rita.

Fliexken li fihom 30 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/975/001	Kartun ta' 14x1 pilloli miksija b'rita ġo folji pperforati ta' doża waħda li jitqaxxru tal-aluminju-aluminju
EU/1/14/975/002	Kartun ta' 28x1 pilloli miksija b'rita ġo folji pperforti ta' doża waħda li jitqaxxru tal-aluminju-aluminju
EU/1/14/975/003	Kartun ta' 30x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/14/975/004	Kartun ta' 50x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/14/975/005	Kartun ta' 84x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/14/975/006	Kartun ta' 90x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/14/975/007	Kartun ta' 100x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju-aluminju ta' doża waħda li jitqaxxru
EU/1/14/975/008	Fliexken tal-HDPE ta' 30 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/009	Fliexken tal-HDPE ta' 100 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/010	Kartun ta' 14x1 -il pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/011	Kartun ta' 28x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/012	Kartun ta' 30x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/013	Kartun ta' 50x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/014	Kartun ta' 84x1 film- pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/015	Kartun ta' 90x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/016	Kartun ta' 100x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju li jitqaxxru
EU/1/14/975/017	Kartun ta' 28x1 pillola miksija b'rita ġo folji tal-aluminju/aluminju f'pakketti kalendarjani ta' doża waħda

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Frar 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' Novembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{JJ xahar SSSS}>

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
L-Ungerija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Il-Bulgarija

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.

Ċ. 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – FOLJA PERFORATA LI TITQAXXAR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

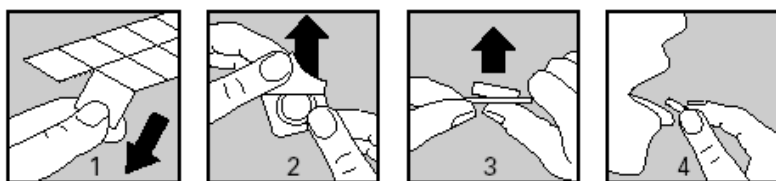
Fih lattsju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14x1 pilloli miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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



1. Issepara ċellula waħda ta' folja individwali mill-kumplement tal-istrippa billi tqatta' b'attenzjoni matul il-perforazzjoni ta madwarha.
2. B'attenzjoni qaxxar is-saff tal-karta ta' taħt
3. Imbotta l-pillola 'l barra
4. Qiegħed il-pillola għo ħalqek u ibla' bl-ilma jew likwidu ieħor.

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/14/975/001	14x1-il pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/002	28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/003	30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/004	50x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/005	84x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/006	90x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/007	100x1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – FOLJI PERFORATI OHRAJN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattsju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
90x1 pillolamiksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/14/975/010	14x1-il pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/011	28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/012	30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/013	50x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/014	84x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/015	90x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/016	100x1 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/017	28x1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pilloli miksija b'rita)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

FOLJA TA' XAHAR (28x1 pilloli miksijin b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDĠINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jiem tal-kalendarju

Tne.

Tli.

Erb.

Ħam.

Ġim.

Sib.

Ħadd.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattsju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 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 U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/14/975/008 30 pillola miksija b'rita
EU/1/14/975/009 100 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm 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-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Clopidogrel ratiopharm 75mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

30 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

1. X'inhu Clopidogrel ratiopharm u għal xiex jintuża

Clopidogrel ratiopharm fih clopidogrel u jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħar ħafna fid-demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

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

Inghatajt Clopidogrel ratiopharm biex jitnaqqas ir-riskju li jiffurmaw ċapep tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel ratiopharm

Tihux Clopidogrel ratiopharm:

- Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk tbatu minn mard sever tal-fwied.
- Jekk qed tbatu minn kundizzjoni oħra li qed tikkagina emorragija bħal ulċera fl-istonku.

Jekk taħseb li xi wieħed minn dawn japplika għalik, jew jekk m'intix żgur, kellek lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Clopidogrel ratiopharm.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
 - disturb fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - ferita serja riċenti;
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien);
 - operazzjoni li ser issirle (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- Kellek xi embolu f'arterja ta' moħħok (piplesija iskemika) li seħhet fl-aħħar sebat ijiem
- Jekk tbatu minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- Jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorragija fil-moħħ li ma kintix minhabba xi trawma.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel ratiopharm:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih ukoll jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (li hi magħrufa wkoll bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġila taht il-ġilda li jista' jidher bħala dbabar ħomor irraq, bi jew mingħajr gheja kbira mhux spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-ghajnejn (suffejra) (ara s-sezzjoni 4 dwar 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' tħassib. Madankollu, jekk inti mħasseb dwar il-fsada tiegħek, għandek tikku8ntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara s-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 ratiopharm

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel **ratiopharmu** viċi-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq, medicini użati biex irraqu d-demm,
 - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,
 - o l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
 - o ticlopidine, jew sustanzi oħra kontra l-plejtlits,
 - o 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,
 - o rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)

- omeprazole jewesomeprazole, mediċini li jittrattataw it-taqlib fl-istonku.
- fluconazole jew voriconazole, mediċini użati għal kura ta' infezzjonijiet minhabba moffa.
- efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana),
- carbamazepine, medicina użata għall-kura ta' xi forom ta' epilessija,
- moclobemide, mediċini li jikkuraw id-dipressjoni,
- repaglinide, medicina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, medicina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tircievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wgiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

Jekk hassejt ugiġh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika hafifa fis-severità tagħha, jista' jingħatalek Clopidogrel **ratiopharm** flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna mediċini użati biex itaffu l-ugigh u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel ratiopharm ma' ikel u xorb

Clopidogrel ratiopharm jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

Ikun aħjar li ma tiħux din il-mediċina waqt it-tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiehu Clopidogrel ratiopharm, ikkonsulta minnufih mat-tabib tiegħek peress li hu rakkomandat li ma tiehux clopidogrel meta tkun tqila.

M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu din il-mediċina.

Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda', għarraf lit-tabib qabel tibda tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel ratiopharm m'għandux jaffettwa s-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Clopidogrel ratiopharm fih lactose

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

Clopidogrel ratiopharm fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel ratiopharm

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

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

Jekk kellek ugiġh sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Clopidogrel **ratiopharm** (pillola 1 jew 2 ta' 300 mg jew 4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu

tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel **ratiopharm** kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

Għandek tiegħu Clopidogrel **ratiopharm**sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk jogħġbok innota li l-istruzzjonijiet dwar kif għandek tneħhi l-pillola mill-folja huma mogħtija fuq il-kartuna ta' barra tal-folji li jitqaxxru.

Jekk tiegħu Clopidogrel ratiopharm aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emerġenza ta' l-eqreb sptar minħabba r-riskju oġġla ta' fsada .

Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel ratiopharm

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Clopidogrel ratiopharm, imma tiftakar fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tas-soltu tiegħek, hu l-pillola minnufih imbagħad hu l-pillola li jmiss fil-ħin li teħodha s-soltu.

Jekk tinsa tiegħu d-doża għal aktar minn 12-il siegħa, sempliciment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiegħu.

Għad-daqs tal-pakkett ta' 28x1 pilloli, tista' tiċċekkja il-jum meta l-aħħar li ħadt il-pillola ta' Clopidogrel ratiopharm billi tirreferi għal kalendarju stampat fuq il-folja.

Jekk tiegħaf tiegħu Clopidogrel ratiopharm

M'għandekx tiegħaf tiegħu t-trattament sakemm jgħidlek tagħmel hekk it-tabib tiegħek. Ikkuntattja t-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel twaqqaf.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

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

L-aktar effett kollaterali komuni rapportat bi Clopidogrel ratiopharm hu l-emorraġija. Sintomi ta' emorraġija jistgħu jsejnhu bħala emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbenġil, ematoma (generalment fsada jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ, demm fl-awrina. t-tbenġil, ematoma (generalment emorraġija jew tbenġil taħt il-ġilda), l-imnieher jinfaraġ, emorraġija fl-istonku jew fl-imsaren jew demm fl-urina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorraġija fl-għajn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-ġogi ġew rapportati wkoll.

Jekk tesperjenza emorraġija fuq perijodu ta' żmien twil, waqt li qed tiegħu Clopidogrel ratiopharm

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demmm jiehu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf johrog. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tieghek tahdem. Ghal qtugh zghir u ferrimenti (ez. qtugh ta' meta tqaxxar) m'ghandekx tinkwieta. Madankollu, jekk ghandek xi dubju, l-emorraġija ssir serja jew jekk ikollok emorraġija f'partijiet mhux mistennija ta' gismek, ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet')

Effetti kollaterali ohra jinkludu:

Effetti ohra komuni (li jistghu jaffettwaw sa persuna 1 f' 10):

Dijarea, ugigh addominali, indigestjoni jew hruq ta' stonku.

Effetti mhux komuni (li jistghu jaffettwaw sa persuna 1 f' 100)

Ugigh ta' ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, hafna gass fl-iskonku jew fl-imsaren, raxx, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tmemnim u tirzih.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna)

Vertigini, tkabbir tas-sider fl-irgiel.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)

Suffejra; ugigh addominali qawwi flimkien ma' jew minghajr ugigh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-soghla; reazzjonijiet allergici generalizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' gismek kollu b'skonfort generali f' daqqa sakemm thossok hazin); nefha fil-halq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; ugigh fil-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressure tad-demmm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; ugigh fil-gogi; ugigh muskolari; tibdil fit-toghma ta' l-ikel jew ma tibqax ittieghem l-ikel.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux maghrufa (il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-taghrif disponibbli):

Reazzjonijiet ta' sensittivita' ecessiva b'ugigh fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demmm.

Barra minn hekk, it-tabib tieghek jista' jinduna b'xi tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm jew ta' l-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 mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Clopidogrel ratiopharm

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

Tuzax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahhar gurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali ma ghandux bzonn ta' kundizzjonijiet speċjali ta' hazna.

Tuzax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali visibli ta' deterjorament

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tieghek dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghandekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel ratiopharm

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75mg ta' clopidogrel (b'hala hydrogen sulfate).
- Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel **ratiopharm** fih lactose' u 'Clopidogrel ratiopharm fih is-sodium'):
 - Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), crospovidone (tip A), żejt veġetali idroġenat u sodium lauril sulfate u
 - Il-kisi tal-pillola: lactose monohydrate, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 4000, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Clopidogrel ratiopharm u l-kontenut tal-pakkett:

- Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża għal roża ċar, miksija b'rita, f'għamla ta' kapsula. Naħa waħda mill-pillola tkun intaljata b'"93". In-naħa l-oħra tal-pillola hija intaljata bin-numru "7314".
- Clopidogrel ratiopharm jiġi f'folji ta' doża waħda perforati tal-aluminju/aluminju jew fi fliexken tal-HDPE b'għeluq tal-polypropylene jew b'għeluq tal-polypropylene reżistenti għat-tfal u dessikant tas-silika għall.

Daqsijiet tal-pakkett:

- Folji li jitqaxxru jew li ma jitqaxxru perforati ta' doża waħda tal-aluminju/aluminju li fihom 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 jew 100x1 pillola;
- Pakketti kalendarjani ta' folji li ma jitqaxxru li fihom 28x1 pillola
- Fliexken li fihom 30 jew 100 pillola.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031GA Haarlem,
L-Olanda

Il-Manifatturi:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
L-Ungerija

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Il-Bulgarija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

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