

Prodott medċinali li niġhadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 3.80 mg ta' castor oil idroġenat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, bojod sa bojod jagħtu fil-griz, qishom irham, tondi u bikonvessi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel huwa indikat fl-adulti għall-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina 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 flimkien ma' ASA f'pazjenti trattati bil-mediċini u elegibbli għal terapija trombotika.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani

Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg.

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewga-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doża waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u titkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma giex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju gie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).

- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Jekk tintesa doża:

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment epatiku sever.

Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġija fil-kranju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar iehor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkun qad jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel m'għandux jibqa' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformatu lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jiehdu clopidogrel qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittiehed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel itawwal iż-żmien tad-dmija u għand jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demm (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet irrappurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jidherx b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmaferesi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesija iskemika reċenti

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Sustrati ta' CYP2C8

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' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba 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 ematoġiċi bħal tromboċitopenja u newtopenja. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoġika għal thienopyridine jista' jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

L-esperjenza f'pazjenti b'mard moderat fil-fwied li jista' jkollhom dijatesi qed inixxu d-demmi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sustanza(i) mhux attiva(i)

Castor oil

Clopidogrel ratiopharm GmbH fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku u diarreja.

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

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

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel ta' l-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta mil-*collagen*. Madankollu, it-tehid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-hin tad-dmija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa sena (ara sezzjoni 5.1).

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

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

NSAIDs: fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet id-dmija moħbija gastro-intestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fid-dmija gastro-intestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

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

Terapija oħra meħuda fl-istess hin:

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Intwera kemm esponiment ferm aktar baxx għall-metabolit attiv clopidogrel kif ukoll inibizzjoni tal-pjastrini mnaqqsa f'pazjenti infettati bl-HIV li ġew ikkurati b'terapija antiretrovirali (ART) imsaħħa ta' ritonavir jew cobicistat. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet hija incerta, kien hemm rapporti spontani ta' pazjenti infettati bl-HIV li ġew ikkurati b'ART imsaħħa, li esperjenzaw avvenimenti riokklussivi wara t-tneħħija tal-ostaklu jew li sofrew avvenimenti trombotiċi taħt skeda ta' kura tat-tagħbija bi clopidogrel. L-esponiment ta' clopidogrel u l-inibizzjoni medja tal-pjastrini tista' titnaqqas bl-użu konkomitanti ta' ritonavir. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' clopidogrel ma' terapija ART imsaħħa għandu jiġi skoragġut.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

Informazzjoni nkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' omeprazole jew esomeprozole għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

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

Waqt kura fl-istess hin b'pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b'tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits b'15 % u b'11 % rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H₂ jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bħala prekawzjoni ma jsirx użu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' lembriju/fetu, hlaq jew żvilupp wara t-twelid (ara 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk clopidogrel jiġix mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew li clopidogrel jidher mill-halib tas-sider tal-bniedem. Bħala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jittkompla waqt il-kura b'clopidogrel.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 42,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY u COMMIT huma diskussi hawn taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

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

F'CAPRIE, f'pazjenti li ngħataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' każi severi kienet simili għal clopidogrel u simili għal ASA.

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'clopidogrel miżjud ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda totali ta' fsada fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA kontra l-grupp ta' placebo miżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skond linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata totali ta' fsada maġġuri mhux ċerebrali jew ta' fsada ċerebrali kienet baxxa u simili fiż-żewġ gruppi zewġ gruppi.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluzja newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, emofilja A akwizita, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (anġina vasospastika allergika / infart mijokardjaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal clopidogrel*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi. Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4) ; , sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li fista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f' pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Gappuniża)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdiliet fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas flistonku	Emorraġija tarretroperitoneu	Emorraġija gastrointestinali u tarretroperitoneu b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna, mhux magħruf*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test talfunzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), angjoedima, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi				Fsada muskolu-skeltrali (emartroži), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkooagula, l-għadd tannewtrofili jonqos, l-għadd talplejtlits jonqos		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara teħid ta' clopidogrel tista' twassal għall żieda fil-ħin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittieħed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfuzjoni tal-plejtlets jista' jaqleb leffetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets eskl. heparin, Kodiċi ATC: B01AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum iproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel għana; 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 tad-dmija 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'4 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 80,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY u COMMIT kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali nġataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

Infart mijokardijaku reċenti (MI), puplesija reċenti jew mard periferali stabbilit ta' l-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent bi trombożi fil-vini li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali (PAD). Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp ta' l-infart mijokardijaku, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti nġataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

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

F'analisi tas-sottogrupp permezz ta' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b'relevanza statistika ta' $p=0.003$) f'pazjenti li ddahhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7 %; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3 %; CI: minn -5.7 sa 18.7 [$p=0.258$]). F'pazjenti li ddahhlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0 %; CI: minn -22.5 sa 11.7 [$p=0.639$]). Barra minn hekk, l-analiżi tassottogrupp skond l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤ 75 sena.

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

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-Q-wave), u li ddahhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġigh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddahhlu flistudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-EKG li kienu kompatibbli ma' l-iskemija ġdida jew enzimi kardjaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oghla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwiya tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, $N = 6,259$) jew il-plaċebo ($N = 6,303$), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75 - 325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90 % tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3 %) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20 % (95 % CI ta' 10 % - 28 %; $p=0.0009$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17 % f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29 % meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanea (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10 % meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22 % (CI: 8.6, 33.4), 32 % (CI: 12.8, 46.4), 4 % (CI: -26.9, 26.7), 6 % (CI: -33.5, 34.3) u 14 % (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9 u 9 - 12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli r-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom il-punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura) kien 1,035 (16.5 %) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1,187 (18.7 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14 % fir-riskju relattiv (95 % CI ta' 6 % - 21 %, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnaqqis li kien

statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6 %) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8 %) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergġhu jiddaħħlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analiżi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għatt-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirispondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbħu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku b'ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1,752) jew ilplaċebo (n=1,739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aŋġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret langjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aŋġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardjaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7 % nisa u 29.2 % pazjenti ≥65 sena. It-total ta' 99.7 % tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7 %, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1 %), 89.5 % heparin, 78.7 % imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7 % l-inibituri ACE u 63 % statins.

Ħmistax fil-mija (15.0 %) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7 % tal-grupp bil-plaċebo laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 6.7 % u 36 % ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95 % CI: 24, 47 %; p<0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd ta' l-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-eta tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu fi żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jġgri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8 % nisa, 58.4 % pazjenti ≥60 sena (26 % ≥70 sena) u 54.5 % tal-pazjenti li rċewew is-sustanzi fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7 % (p=0.029), u r-riskju relattiv ta' infart ġdid, puplesija jew il-mewt b'9 % (p=0.002), li

jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 0.5 % u 0.9 %, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehded iqies leta, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitiċi jew mingħajrha, u kien innutat kmieni sa minn 24 siegħa.

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

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y12 għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f'ACS giet evalwata f'żewġ studji mħallsin 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 iskemiċi rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minħabba stent (ST- *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI- *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid. Għalkemm il-benefiċċju iskemiċu 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 tinżamm l-effikaċja.

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

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

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'STEMI jew NSTEMI jew aġina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tiddil (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 tiddil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, 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 tiddil ($p < 0.01$). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-iżjed minħabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma giet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemiċi ($p = 0.36$), waqt li BARC ≥ 2 episodji ta' fsada sehh b'mod anqas frekwenti fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (4.0%) kontra 14.9% fil-grupp DAPT ta' mingħajr bidla ($p < 0.01$). Avvenimenti ta' fsada definiti bħala kollha BARC sehhew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tiddil ($p < 0.01$).

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

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

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

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta' mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta' grad ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferiorità – Hamsa u disghin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri=0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri = 0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali ta' fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll (p=0.23)). L-inċidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll (p=0.14).

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/ġurnata 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 konġenitali 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' għajnnuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 ġurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 ġurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f'postha, irċevew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wiehded u iehor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħħew bejn wiehded u iehor 45 minuta wara d-dożaġġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skond l-eskrezjoni fl-urina ta' metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti jintrabtu b'mod reversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* f'medda wiesgħa ta' konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakoġenetika

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

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

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehded mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajf), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehded għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b'IPA medja (5 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dgħajfa rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta'

300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma gietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

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

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

Wagt studji mhux kliniċi fil-firien u l-babwini, l-iktar effetti li kienu osservati b'mod frekwenti kienu bidliet fil-fwied. Dawn sehhew f'dozi li jirrappreżentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

F'dozi għolja ħafna, giet irrapurtata tollerabilità baxxa fiż-żaqq (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel ingħata għal 78 ġimġha lill-ġrieden u 104 ġimġha lill-firien meta dawn ingħataw dozi sa 77 mg/kg kuljum (li jirrappreżenta espożizzjoni mill-inqas 25 darba dik osservata fil-bnedmin li kienu qed jingħataw doża klinika ta' 75 mg/jum).

Clopidogrel għie ttestajt f'medda ta' studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, u ma tax indikazzjoni ta' attività tossika fuq il-ġeni.

Clopidogrel ma ntwera li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed iredgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha joħorgu fil-ħalib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effetti dirett (ftit tossiċità), jew effetti indiretti (ma jintieghemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Macrogol 6000

Cellulose, microcrystalline (E460)

Crospovidone type A

Castor oil, idroġenat

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Folji Alu/Alu li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita, ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema <u għal immaniġġar ieħor>

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/09/541/001 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/002 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/003 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/004 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/005 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/006 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/007 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/541/008 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Lulju, 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju, 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Il-Germanja

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

Sistema ta' farmakoviġilanza

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq irid jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza, ippreżentata f'Modulu 1.8.1. ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, tkun implimentata u taħdem qabel u waqt li l-prodott jibda jinbiegħ.

Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Fiz-żmien tal-ġhoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-preżentazzjoni ta' rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott jekk il-prodott huwa inkluz fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli.

L-applikazzjoni hi bbażata fuq prodott mediċinali ta' referenza li għalih ma kienu identifikati l-ebda problemi tas-sigurtà li jeħtieġu attivitajiet addizzjonali li jimminimizzaw ir-riskju.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih castor oil idroġenat. Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7-il pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pilloli miksijin b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/09/541/001	14 pilloli
EU/1/09/541/002	28 pilloli
EU/1/09/541/003	30 pilloli
EU/1/09/541/004	50 pilloli
EU/1/09/541/005	84 pilloli
EU/1/09/541/006	90 pilloli
EU/1/09/541/007	100 pilloli
EU/1/09/541/008	7 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Archie Samuel s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju 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'inhum Clopidogrel ratiopharm GmbH u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Clopidogrel ratiopharm GmbH
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Clopidogrel ratiopharm GmbH u għalxiex jintuza

Clopidogrel ratiopharm GmbH fih is-sustanza attiva fi Clopidogrel li jiffirma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' antipletlets. Pletlets (hekk imsejja trombociti) huma partijiet żgħira ħafna, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-pletlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw emboli tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

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

Inghatajt Clopidogrel ratiopharm GmbH biex inaqqas ir-riskju ta' emboli 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 (disturb fil-fluss tad-demm fid-dirgħajn jew riglejn ikkawżat minn okklużjonijiet vaskulari) jew
- Kellek uġiġh sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuza biex ittaffi l-uġiġh u tnizze id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw emboli tad-demm).

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

Tihux Clopidogrel ratiopharm GmbH:

Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ.

Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tghodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:

- kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
 - mard fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - ferita serja riċenti;
 - operazzjoni riċenti (anki tas-sniien);
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-sniien) fis-sebat ijiem li gejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
 - jekk tbat minn mard tal-kliwi jew tal-fwied.
 - jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH:

Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-sniien).

Għandek ukoll tghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbengil taħt il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irqaq, flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa' id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għax tinkwjeta. Madanakollu, jekk id-demm li hierēg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

It-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demm.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel ratiopharm GmbH

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel ratiopharm GmbH u viċe-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, medicini użati biex iraqqu d-demm,

- o medicina anti-infjammatorja li mhijiex steroidi, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġ 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, sustanza 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,
- omeprazole jew esomeprazole, medicini li jittrattaw it-taqlib fl-istonku.
- fluconazole jew voriconazole, medicini użati għal kura ta' infezzjonijiet minhabba moffa.
- efavirenz, medicina għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- medicini antiretrovirali (medicini għall-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV),
- carbamazepine, medicina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, medicini li jikkuraw id-dipressjoni,
- repaglinide, medicina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, medicina għat-trattament tal-kanċer.

Jekk hassejt uġiġ qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jinghatalek Clopidogrel ratiopharm GmbH flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna medicini użati biex itaffu l-uġiġ u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johlq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel ratiopharm GmbH ma' ikel u xorb

Clopidogrel ratiopharm GmbH jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddiġ

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

Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispiżjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tihux clopidogrel waqt it-tqala.

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

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

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel ratiopharm GmbH fih castor oil idroġenat

Dan jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel ratiopharm GmbH

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk kellek uġiġ sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel ratiopharm GmbH (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża

rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel ratiopharm GmbH kuljum li għandha tittiehed mill-ħalq ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess ħin kull gurnata.

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

Jekk tiegħu Clopidogrel ratiopharm GmbH aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-eqreb spjar minhabba r-riskju oġġla ta' fsada.

Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel ratiopharm GmbH

Jekk tinsa tiegħu xi doża ta' Clopidogrel ratiopharm GmbH, iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 għall-pillola li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħu Clopidogrel ratiopharm GmbH

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurja tal-ġilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoragija li tidher taħt il-ġilda bħala tikek ħomor irqaq 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-iżjed effetti komuni irrappurtat bi clopidogrel hija l-fsada. Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil, ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbat i minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiegħu Clopidogrel ratiopharm GmbH. Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demm jista' jidur aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma tħallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkweta. Madanakollu, jekk id-demm li ħiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji oħra huma:

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

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

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

-Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)
Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħazin); nefha fil-halq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġħ fil-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-gogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli): Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jinduna b'xi tibdil fir-riżultati tat-testijiet tad-demm jew ta' lawrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen Clopidogrel ratiopharm GmbH

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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

Tużax 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-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax Clopidogrel ratiopharm GmbH jekk tinnota kwalunkwe sinjali viżibbli ta' ħsara fil-folja jew fil-pilloli miksija b'rita.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel ratiopharm GmbH

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' Clopidogrel (bħala besilate).

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel ratiopharm GmbH fih il-castor oil idroġenat'):

Rita tal-pillola:

Macrogol,

Cellulose, microcrystalline (E460)

Crospovidone type A
Castor oil, hydrogenated

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000

Ethylcellulose (E462)

Titanium dioxide (E171)

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

Il-pilloli miksija b'rita Clopidogrel ratiopharm GmbH huma bojod sa abjad jaghti fil-griz, qishom irham u bikonvessi. Huma fornuti f'kaxex tal-kartun li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola go folji tal-aluminju. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Актавис ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 1963 0330

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007 0

España

ratiopharm España, S.A.
Tél: +34 91 567 29 70

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 1963 0330

Ísland

ratiopharm Oy
Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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/>.