

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel TAD 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel huwa indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li titpoġġa *stent* wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Infart mijokardijaku akut b'segment ST elevat, flimkien ma' ASA f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn intervent koronarju perkutaneju (inkluż pazjenti għaddejjin minn proċess biex jitpoġġa *stent*) jew f'pazjenti ittrattati bil-medicini u eligibbli għat-terapija trombolitika/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 informazzjonijekk joghġbok 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

Požologija

- Adulti u anzzani
Clopidogrel ghandu jinghata darba kuljum bhala doza 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 ghandha tinbeda b'doza wahda qawwija tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg. Doza qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tigi kkunsidrata f'pazjenti <75 sena t'eta meta jkun hemm il-hsieb ta' intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'clopidogrel ghandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dozi oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doza ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma giex stabbilit formalment l-ahjar tul tal-kura. Taghrif minn studji klinici jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-ahjar beneficcju gie osservat fi zmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:
 - Għall-pazjenti ttrattati bil-medicini u eligibbli għal terapija trombolitika/fibrinolitika clopidogrel ghandu jinghata bhala doza wahda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doza qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitici jew minghajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom izjed minn 75 sena fl-eta clopidogrel ghandu jinbeda minghajr id-doza qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata ghandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfa'ccaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' gimghat. Il-beneficcju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' gimghat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).
 - Meta jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (PCI *percutaneous coronary intervention*):
 - Clopidogrel ghandu jinbeda b'doza ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti għaddejmin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejjin minn PCI aktar minn 24 siegħa wara li rceview terapija fibrinolitika. F'pazjenti ≥ 75 sena t'eta l-LD ta' 600 mg għandha tinghata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
 - Doza ta' kkargar ta' 300 mg clopidogrel ghandha tinghata f'pazjenti għaddejjin minn PCI fi zmien 24 siegħa minn meta rceview terapija fibrinolitika. It-trattament b'clopidogrel ghandu jitkompla b'75 mg darba kuljum b'ASA 75 mg – 100 mg kuljum. It-terapija kkombinata ghandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li jibded 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 puntegg (ABCD2 ≥4) jew IS minuri (NIHSS ≤3) għandhom jinghataw 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 zmien 24 siegħa mill-avveniment u jitkompla għal 21 ġurnata segwita minn terapija b'medicina wahda kontra l-plejtlits.

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atrijsali, clopidogrel ghandu jinghata bhala doza wahda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) ghandu jinbeda u jitkompla jittiehed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1).

Jekk tintesa doza:

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

Popolazzjonijiet speċjali

- Pazjenti anzzani

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 eliġibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika: f'pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena t'età 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 ≥ 75 sena t'età l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
- Popolazzjoni pedjatrika.
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
- Indeboliment renali.
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bhal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew medicini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 jew prodotti mediċinali 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 moha, 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 jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġija (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlets huwa temporanjament mhux

mixtieq, clopidogrel għandu jitwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija. Il-pazjenti għandhom jinformat li tobbja u d-dentisti li qegħdin jiehdu clopidogrel qabel ma tiġi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittiehed xi prodott mediċinali għdid. Clopidogrel ittawwal il-ħin tal-emorraġija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jiehdu clopidogrel (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 tad-doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr l-elevazzjoni tas-segment ST u ≥ 75 sena t'età 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 Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Għet rapportata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari hafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenija u anemija emolitika mikroanġjopatika 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 plazmaferesi.

Emofilja akwiżita

Għet irrapportata 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, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akwiżita. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermati ta' emofilja akwiżita għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija iskemika reċenti

- *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 ippjanat*

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

Cytochrome P450 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-dozi irrakkomandati, jifforma inqas mill-metabolit attiv ta' clopidogrel u għandu effett iżgħar fuq il-funzjoni tal-plejtlits. Jezistu 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 prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri 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 skoraġġut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġi evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet hfiyf sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtropenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom 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 hija limitata f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied moderat li jista' jkollhom predispożizzjoni għal emorraġiji. Għalhekk, Clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

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

Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada: Hemm żieda fir-riskju ta' fsada minhabba l-potenzjal ta' effetti addizzjonali. It-teħid fl-istess 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 peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-għoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

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

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni 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 wieħed 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-teħid flimkien ma' heparin ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista' jikkaguna riskju oghla ta' emorraġija. Għalhekk l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi tal-fibrini u mhux fribrini u heparins ġiet 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-ġħoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien zid l-emorraġija moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorraġija gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Konsegwentement, NSAIDs li jinkludu l-impedituri ta' Cox-2 u clopidogrel għandhom jingħataw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

Terapija ohra meħuda fl-istess ħin:

Stimulaturi ta' CYP2C19

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

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal zieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal zieda 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 skoraġġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

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

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

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

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

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

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

Waqf kura fl-istess ħin b'pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b'tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-platelets 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-platelets ta' clopidogrel.

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

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapija antiretrovirali msahhin huma f'riskju ogħla ta' avvenimenti vaskulari. F'xi pazjenti (44 %), ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-platelets f'prova klinika b'clopidogrel f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ b'ritonavir (n=8) jew b'cobicistat (n=1). Kien hemm rapporti spontani ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ b'ritonavir, li reġġu kullhom avvenimenti ta' okklużjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. Għalhekk, f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ, clopidogrel għandu jingħata b'kawtela.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibiltà 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 ġietx 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 ġie assorbit clopidogrel.

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : Ġie muri f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide ġiet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew 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-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

Rosuvastatin: Ġie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' rosuvastatin f'pazjenti b'darbtejn (AUC) u 1.3 darbtejn (C_{max}) wara l-ghoti ta' doża ta' 300 mg clopidogrel, u b'1.4 darbtejn (AUC) mingħajr 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-espozizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzjoni clopidogrel ma jintużax waqt it-tqala.

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlaas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inkluzi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji 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 jieħdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

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

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

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiż-żewġ 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-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal għall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp placebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraqika (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 wahdu 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 seħħew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew rapportati b'mod spontaneju huma mniżżlin fit-tabella hawn taħt. Il-frekwenza tagħhom hi definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika ta' l-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali (ġew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġh ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġini	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, Emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Emorraġija fil-passaġġ respiratorju (emoptassi, emorraġija pulmonari), bronkospazmu, pnemonite interstizzjali, pulmonite eosinofilika
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbenġil	Raxx, hakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-infafet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), angjoedema, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, raxx eritematsi jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettrali, tat-tessut konnettiv u fl-għadam				Emorraġija muskolu-skelettriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Emorraġija fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Il-hin biex jaqgħad id-demm imtawwal, l-għadd ta' newtrofili mnaqqas, l-għadd ta' plejtleta imnaqqas		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' clopidogrel tista' twassal għal zieda fil-perijodu ta' emorraġija u sessegwentement kumplikazzjonijiet marbuta mal-emorraġija. Terapija xierqa għandha tiġi kkonsiderata jekk emorraġija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tal-emorraġija jkun qed jitwal, trasfużjoni ta' plejtlets tista' 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 pro-mediċina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlits P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumplex ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irreversibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits iseħħ b'rata konsistenti mal-

produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimulata minn agonisti oħra barra ADP tigi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlits minn ADP meħlus.

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

Effetti farmakodinamici

Dożi ripetuti ta' 75 mg kuljum ipprođu inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan żied progressivament u lahaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40 % u 60 %. L-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin ta' emorraġija reġġu marri 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, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu 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 iskemici ġodda (punt ta' riferiment ikkombinat għal infart mijokardijaku, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi tal-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 każ fil-grupp ta' clopidogrel u 1,020 każ ma' ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv, relative risk reduction (RRR)) 8.7 %, [95 % CI: 0.2 sa 16.4]; $p = 0.045$), li jikkorrispondu, għal kull 1,000 pazjent trattat għal sentejn, ma' 10 [CI: 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw każ iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem, m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F'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 dgħajjef (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3 %; CI: -5.7 sa 18.7 [$p=0.258$]). F'pazjenti li ddaħħlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku riċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas inferjuri, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0 %; CI: minn -22.5 sa 11.7 [$p=0.639$]). Barra minn hekk, l-analiżi tas-sottogrupp skont l-età ssuġġerit li s-siwi ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom aktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤75 sena.

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

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġ fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-ogħla 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%; $p=0.00009$) 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 perkutaneja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmiem), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli r-riskju ta' emorraġġja (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi 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 ġie 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 jerġgħu 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* impoġġġja (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% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjemx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbħu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fit-tul (bħall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jibaxxu l-lipidi, imblokkaturi tar-riċetturi beta, u inibituri ta' ACE). L-effikaċġa 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 bl-ST segment elevat (STEMI - *ST-segment elevation MI*), is-sigurtà u l-effikaċġa ta' clopidogrel kienu evalwati f'2 studji *randomised*, ikkontrollati bil-plaċebo, u *double-blind*, CLARITY, analiżi prospettiva ta' sottogrupp ta' CLARITY (CLARITY PCI) u COMMIT.

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1752$) jew il-plaċebo ($n=1739$), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħħari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-angjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex jidher mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-angjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angjografija, l-punt primarju u

aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitiki (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-placebo laħqu l-punt primarju u 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-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

L-analiżi tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċewew 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 rċewew 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 rċewew 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 rċewew 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 ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada maġġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi placebo, $p>0.99$). Ir-riżultati 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 jkunu għaddejjin minn PCI.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG suġġestivi 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-placebo ($n=22,891$), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew il-liċenzjati mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċewew is-sustanzi fibrinolitiki.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7% ($p=0.029$), u r-riskju relattiv ta' infart ġdid, puplesija jew il-mewt b'9% ($p=0.002$), li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqies l-età, is-sess maskil jew femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitiki jew mingħajrha, u kien innotat 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 ntgħazlu 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 ACS li rreġistraw għamla anġjografija koronarja u 17,263 irċewew PCI. Fost is-17,263 pazjent li rċewew it-trattament PCI, meta mqabbel mad-doża standard, clopidogrel b'doża doppja naqqas ir-rata tal-iskop finali primarju (3.9% vs 4.5% adjusted HR= 0.86, 95% CI 0.74-0.99, $p=0.039$) u naqqas b'mod sinifikanti t-trombożi 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' kkargar 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, multiċentrika u magħmula b'mod arbitrarju, evalwat it-trattament minn qabel b'LD ta' clopidogrel 600 mg kontra 300 mg f'kuntest ta' PCI urgenti 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' trombolizi 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 tipprovdi inibizzjoni aktar mghaġġla 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-kateterizzazzjoni kardijaka segwit minn doża ta' 75 mg/jum għal ≥ 6 xhur wara l-ħruġ mill-isptar. Ir-riżultati 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 kardijaci 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-Trattament 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' trattament 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, ġie 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 kienx inferjuri għal 12-il xahar ta' DAPT wara t-trapjant ta' stents li jerħu 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-vaskularizzazzjoni 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 ebda differenza sinifikanti fl-iskop finali ta' sigurtà (magħmul minn mewt kardjovaskulari, MI, puplesija, trombozi fl-istent jew fsada magġuri 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 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 iskemici rikorrenti (li jinkludu trombozi akuta u subakuta minħabba stent (ST- *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS giet osservata fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* wera żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li sehhew l-aktar fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l-avvenimenti ta' fsada waqt li 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 ikompli 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 anġina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taħt studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥2 f'sena wara ACS, sehh f'43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil (p<0.01). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-iżjed minħabba 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 bħala kollha BARC sehhew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil (p<0.01).

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

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

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

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

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

DAPT bit-teħid flimkien ta' clopidogrel u ASA bħala 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 ssponsorjati 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 ≥ 4) jew bi puplesija akuta minuri (NIHSS ≤ 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 magħżula 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 magħżula 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 (*hazard ratio* [HR], 0.68; 95% *confidence interval* [CI], 0.57 to 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 to 0.81; P<0.001). Puplesija emorraġika seħħet f'8 pazjenti f'kull wieħed miż-żewġ gruppi ta' studju (0.3% minn kull grupp). Emorraġija moderata jew severa seħħet f'seba' pazjenti (0.3%) fil-

grupp ta' clopidogrel-ASA u fi tmienja (0.3%) fil-grupp t'ASA (P = 0.73). Ir-rata ta' kwalunkwe avveniment ta' fsada kienet ta' 2.3% fil-grupp ta' clopidogrel-ASA meta mqabbel ma' 1.6% fil-grupp t'ASA (HR, 1.41; 95% CI, 0.95 to 2.10; P = 0.09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke-Inibizzjoni Mmirata l-izjed 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 iskemiċi maġġuri (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 to 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 to 0.92; P = 0.01). Ir-riżultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t'emorraġija maġġuri 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 to 4.87; P = 0.02). Emorraġija 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 to 5.83; P < 0.001).

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taż-Żmien

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

Tabella 1- Distribuzzjoni t'avvenimenti maġġuri iskemiċi u t'emorraġiji maġġuri matul il-kors taż-żmien skont it-trattament li ġie assenjat f'CHANCE u POINT

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

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom għallinqas fattur wiehed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kapaċi jirċievu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (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 daww li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jigiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tigi 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-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug bil-porzjon tal-hruġ mill-ventriklju tax-xellug $< 45\%$; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (margni ta' 0-6).

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

Tlieta u sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitoraġġ 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 sehhew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; $p=0.00001$).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi 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' għajnnuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taħt studju kien ta' 20 ġurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċewew 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 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, irċewew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakogenetika

CYP2C19 huwa involut fil-formazzjoni kemm tal-metabolit attiv kif ukoll tal-metabolit intermedjarju

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

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqa 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 wieħed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mghaġġel, 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 wieħed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mghaġġla, 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 rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

Konsistenti ma' dawn ir-riżultati, f'meta-analizi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b'clopidogrel f'livell fiss, ġie muri li l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqas b'28% għall-metabolizzaturi intermedji, u 72% għall-metabolizzaturi dgħajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 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 ġietx evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analizijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imħallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa kellhom rata ogħla 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 ogħla ta' avvenimenti ġiet osservata biss fil-metabolizzaturi dgħajfa meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

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

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

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

F'doži għoljin hafna, ġiet 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 ntweri li ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ingħata lil firien li kienu qed ireddghu, 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:

Cellulose, microcrystalline

Colloidal anhydrous silica

Crospovidone (tip A)

Macrogol 6000

Żejt ir-rignu idroġenat

Il-kisja:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

Talc

Macrogol 3000

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji ta' OPA/AL/PVC-Al li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita fil-kaxxa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

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

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

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/555/001

14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/002

28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/003

30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/004

50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/005

56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/006

84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/007

90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/008

100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Settembru 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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Clopidogrel TAD 75 mg pilloli miksija b'rita

clopidogrel

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

50 pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

7 pilloli miksija b'rita: EU/1/09/555/001
14-il pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/002
28 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/003
30 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/004
50 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/005
56 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/006
84 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/007
90 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/008
100 pillola miksija b'rita: EU/1/09/555/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel TAD 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel TAD 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

TAD Pharma GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel TAD 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara 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 effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Clopidogrel TAD u għalxiex jintuza

Clopidogrel TAD fih clopidogrel u jiffurma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħira ta' 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 trombożi).

Clopidogrel TAD jittiehed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep 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 TAD biex inaqqas ir-riskju ta' 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 uġiħ sever f'sidrek magħruf bħala angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti tista' wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuza biex ittaffli l-uġiħ u tnizzel 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 hafifa fis-severità tagħha. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atriġali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jahdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep ġodda tad-demm u ma jhallux capep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Clopidogrel TAD u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel TAD 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 TAD

Tihux Clopidogrel TAD

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

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

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

- tinsab f'riskju oġġla ta' emorraġija bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (bħalma hi ulċera fl-istonku)
 - disturb fid-demm li jpoġġik f'riskju ta' emorraġija interna (emorraġija ġo kull tessut, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - riċentement kellek ferriment serju;
 - riċentement kellek intervent kirurġiku;
 - ser ikollok xi intervent kirurġiku (li jinkludi wkoll kirurġija dentali) fis-sebat ijiem li jmiss.
- jekk kellek xi embolu f'arterja ta' moħħok (puplesija iskemika) li seħħet fl-aħħar 7 ijiem.
- jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorraġija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi.

Waqt li qed tiehu Clopidogrel TAD:

- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek jekk hemm intevent kirurġiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat.
- Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbengil taht il-ġilda li jidher bħala dbabar żgħar ħomor, b'gheja sfinita spjegabbli jew mhix spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew l-ġhajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 t-taqsima 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 tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek għandu mnejn jordna testijiet tad-demm.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel TAD

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

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

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq, medicini li jraqu d-demm,

- mediċina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi mediċina oħra li tinjetta biex traqqaq id-demm,
- ticlopidine jew sustanzi oħra kontra l-plejtlets,
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- carbamazepine, mediċini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali (għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqs il-livell tiegħek ta' kolesterol).

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

Clopidogrel TAD ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tiħux din il-mediċina waqt it-tqala.

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel TAD

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 rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejja li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' (il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75mg ta' Clopidogrel TAD kuljum, mehuda mill-ħalq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojt u fl-istess ħin kull ġurnata.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Clopidogrel TAD (4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża

rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel TAD kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

Għandek tiehu Clopidogrel TAD sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tiehu Clopidogrel TAD aktar milli support

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel TAD

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

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

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel TAD

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jekk ikollok:

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

L-iżjed effett komuni rrappurtat b'Clopidogrel TAD hija l-fsada.

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

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

Jekk taqta' jew tferri lilek nnifesk, jista' jkun li d-demem jieħu ftit aktar hin mis-soltu biex jieqaf joħroġ. Dan hu marbut mal-mod kif il-medicina tiegħek taħdem. Għal qtugħ żgħir u ferrimenti (eż. qtugħ ta' meta tqaxxar) m'għandekx tinkwieta. Madankollu, jekk għandek xi dubju, l-emorraġija ssir serja jew jekk ikollok emorraġija f'partijiet mhux mistennija ta' ġismek, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji oħra jinkludu

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

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
Uġiġħ ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligħ, stitikezza, ħafna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnevmim 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 biex tieħu n-nifs assoċjati ma' tharħir; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħazin), nefha fil-ħalq, nfafet fuq il-ġilda; allergiji fuq il-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite) tnaqqis fil-persjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ tal-ġhadam; uġiġħ muskolari, tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Clopidogrel TAD

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra, il-flixkun jew fuq il-folja wara «EXP:». Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Clopidogrel TAD

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola miksiya b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-ohra fil-qalba tal-pillola huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (tip A), macrogol 6000, żejt ir-rigħnu idroġenat u polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), talc and macrogol 3000 fil-kisi tal-pillola.

Kif jidher Clopidogrel TAD u l-kontenut tal-pakkett

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

Kaxxi disponibbli f'7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita go folji.
Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

l-Manifattur

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

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

EJ Busuttil Ltd

Tel: + 356 21445885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel.: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 1 57 408 225

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano, S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882 (CY)

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6733 86 10

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel.: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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