

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Sustanzi mhux attivi:

Kull pillola fiha 13 mg żejt ir-riġnu idroġenat

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli roża, tondi u daqsxejn mżaqqa miż-żewġ naħat miksijin b'rita.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

- Adulti u anzjani
Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg ma' l-ikel jew mingħajru. F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doża waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u titkompli b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
 - Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompli għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

- Farmakoġenetika
L-istatus ta' CYP2C19 f' metabolizzatur dghajjef huwa assoċjat mal-rispons mnaqqas tal-clopidogrel. L-aħjar sistema tad-dożaġġ għall-metabolizzaturi dghajfa għadhom ma ġewx determinati (ara sezzjoni 5.2)
- Pazjenti pedjatriċi
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel fit-tfal u fl-adolesxenti għadhom ma ġewx stabbiliti.
- 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).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Indeboliment sever tal-fwied.
- Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġija fl-istranju.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Disturbi emorroġiċi u ematoloġiċi

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

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

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

Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP)

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

Puplesija iskemika reċenti

Minhabba n-nuqqas ta' taghrif, clopidogrel ma jistghax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem wara puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: Ibbażat fuq taghrif minn dokumentazzjoni, pazjenti b'funzjoni ġenetikament imnaqqsa ta' CYP2C19 għandhom espożizzjoni sistemika aktar baxxa għall-metabolit attiv ta' clopidogrel u risponsi mnaqqsa kontra l-plejtlits, u ġeneralment juru rati oġhla ta' ġrajjet kardjovaskulari wara infart mijokardijaku milli juru pazjenti b'funzjoni normali ta' CYP2C19 (ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Sustanzi mhux attivi

Dan il-prodott mediċinali fih żejt ir-rignu idroġenat li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarrea

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità ta' emorraġġi (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

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

Terapija ohra meħuda fl-istess hin:

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

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

Fi studju kliniku tat-tip inkroċċjat, clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum) wahdu u ma' omeprazole (80mg fl-istess hin bħal clopidogrel) ġew amministrati għal 5 ijiem. L-espożizzjoni għall-metabolit attiv ta' clopidogrel kien naqas bi 45% (Jum 1) u 40% (Jum 5) meta clopidogrel u omeprazole ngħataw flimkien. L-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-platelets (IPA) flimkien ma' 5 µM ta' ADP naqas bi 39% (24 siegħa) u 21% (Jum 5) meta clopidogrel u omeprazole ngħataw flimkien. Fi studju ieħor deher li l-amministrazzjoni ta' clopidogrel u omeprazole 12-il siegħa il-bogħod minn xulxin ma jipprevjenux interazzjoni ta' għom li x'aktarx li tiġi mill-effett inibitorju ta' omeprazole fuq CYP2C19. Esomeprazole huwa mistenni li jagħti interazzjoni simili ma' clopidogrel.

Informazzjoni inkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu konkositanti ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4). Ebda data konklużiva dwar l-interazzjoni farmakodinamika ta' clopidogrel u PPIs ohra huma disponibbli.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali ohra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H₂ (hlief cimetidine li huwa inibitur ta' CYP2C19) jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-platelets ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali ohra: Saru numru ta' studji kliniċi ohra bi clopidogrel u prodotti mediċinali ohra li ngħataw flimkien liex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ngħataw 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 minn studji b'mikrosomi tal-fwied uman indikaw li l-metabolit ta' carboxylic acid ta' clopidogrel jista' jinibixxi l-attività ta' Cytochrome P450 2C9. Potenzjalment dan jista' jwassal għal livelli oġġla fil-plażma ta' prodotti mediċinali bħal phenytoin u tolbutamide u NSAIDs, li huma metabolizzati minn Cytochrome P450 2C9. Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide jistgħu jiġu amministrati b'sigurtà flimkien ma' clopidogrel.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard tat-trombozi tal-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi

clopidogrel ngħataw varjeta` ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, 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.

4.6 Fertilità tqala u treddigh

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

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

Mhux magħruf jekk clopidogrel johroġx fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Bħala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jtkompla waqt il-kura b'Clopidogrel Teva Generics B.V..

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Clopidogrel gie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 42,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY u COMMIT huma diskussi hawn taht. In general, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkonparabbli ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrISPettivament mill-età, sess u razza. Minbarra l-esperjenza tal-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 jekk clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3%. L-inċidenza ta' każi severi kienet ta' 1.4% għal clopidogrel u ta' 1.6% għal ASA.

F'CURE, ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri għal clopidogrel+ASA kienet tiddependi fuq id-doża ta' ASA (<100 mg: 2.6%; 100-200 mg: 3.5%; >200 mg: 4.9%) bħal ma' kienet ukoll ir-rata ta' avvenimenti ta' fsada maġġuri għal placebo+ASA (<100 mg: 2.0%; 100-200 mg: 2.3%; >200 mg: 4.0%). Ir-riskju ta' fsada (ta' theddida għall-hajja, maġġuri, minuri, ta' tip ieħor) naqas matul l-istudju: 0-1 xahar (clopidogrel: 9.6%; placebo: 6.6%), 1-3 xhur (clopidogrel: 4.5%; placebo: 2.3%), 3-6 xhur (clopidogrel: 3.8%; placebo: 1.6%), 6-9 xhur (clopidogrel: 3.2%; placebo: 1.5%), 9-12 xhur (clopidogrel: 1.9%; placebo: 1.0%). Ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'clopidogrel+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 (4.4% clopidogrel+ASA kontra 5.3% placebo + ASA). F'pazjenti li baqghu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel+ASA, u 6.3% għal placebo+ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda totali ta' fsada fil-grupp ta' clopidogrel + ASA (17.4%) kontra l-grupp ta' placebo + ASA (12.9%). L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi (1.3% kontra 1.1% għal gruppi clopidogrel + ASA u l-placebo + ASA, rISPettivament). Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti migbura skont linja bazi 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-zewġ gruppi (0.6% kontra 0.5% fil-gruppi clopidogrel + ASA u l-placebo + ASA, rISPettivament).

Reazzjonijiet avversi ohra li sehhew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita 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 ($< 1/10,000$).

F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtrogenja, inkluża newtrogenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranulocitosi, tromboċitopenja severa, granulocitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (għew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdiliet fit-togħma
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġni	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas fl-istonku	Emorraġija tar-retroperitoneu	Emorraġija gastrointestinali u tar-retroperitoneu b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), angjoedima, raxx eritematika, urtikarja, ekżema, liġen planus
Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Fsada muskolu-skeltrali (emartrozi), artite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-tiqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tan-newtrofi jonqos, l-ghadd ta' plejtlits jonqos		

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għall zieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minnabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlits jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlits eskl. heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Clopidogrel huwa produg, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlits P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits isehh b'rata konsistenti

mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimolata minn agonisti ohra barra ADP tigi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlits minn ADP mehlus.

Billi l-metabolit attiv jigi ffurmat minn enzimi CYP450, li whud minnhom huma polimorfici jew suggetti ghall-inibizzjoni minn medicini ohra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

Dozi repetuti ta' 75 mg kuljum ipproducw inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel gurnata; dan zied progressivament u lahaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b' doza ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-hin tad-dmija regghu marru bil-mod ghall-valuri tal-linja bazi, g'generalment fi zmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

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

Infart mijokardijaku reċenti (MI), puplesija reċenti jew mard periferali stabbilit tal-arterji

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

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemici godda (infart mijokardijaku tal-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analizi ta' l-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fl-grupp ta' clopidogrel u 1 020 avveniment b'ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv (RRR) ta' 8.7% [95% CI: minn 0.2 għal 16.4]; $p = 0.045$), li jikkorrispondi, għal kull 1 000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti ohra li evitaw avveniment iskemiku gdid. L-analizi 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' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien i-ikbar (b'relevanza statistika ta' $p = 0.003$) f'pazjenti li ddaħhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7%; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3%; CI: minn -5.7 sa 18.7 [$p = 0.258$]). F'pazjenti li ddaħhlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA (RRR = -4.0%; CI: minn -22.5 sa 11.7 [$p = 0.639$]). Barra minn hekk, l-analizi tas-sottogrupp skont l-eta' ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤ 75 sena.

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

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġigh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħhlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija għida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oghla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doza qawwiya tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, $N = 6,259$) jew il-placebo ($N = 6,303$), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba

kuljum) u terapiji ohrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent inghataw terapija ta' antagonista ghar-ricetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Nghataw 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 ngatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; $p=0.0009$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew minghajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari għodda (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' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mat-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti tal-incidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma gie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergghu jiddahhlu 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 tal-analiżi primarja. Partikularment, f'analiżi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel u dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali tal-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 jbaxxu l-lipidi, imblokkaturi tar-riċetturi beta, u inibituri ta' ACE). L-effikaċja ta' clopidogrel kienet osservata b'mod indipendenti mid-doża ta' ASA (75-325 mg darba kuljum).

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li dahlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b' ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwiya inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1752$) jew il-plaċebo ($n=1739$), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwiya inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-angiogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-angiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angiografija, 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 fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux

speċifiki għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inibituri ACE u 63% statins.

Hmistax 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 tal-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-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li dahlu fi żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (igifieri ST elevat, ST inniżżel 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 illiċenzjati mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji tal-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart iehor, 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 rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti r-riskju relattiv tal-mewt minn kwalunkwe kawża b'7% ($p=0.029$), u r-riskju relattiv ta' infart ġdid, puplesija jew il-mewt b'9% ($p=0.002$), li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehed iqies l-età, is-sess maskil jew femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell għoli medju fil-plażma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wiehed u iehor 2.2-2.5ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew bejn wiehed u iehor 45 minuta wara d-dożagġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skont 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.

Metabolizmu

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

Eliminazzjoni

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

Farmakoġenetika

Hafna enzimi CYP450 polimorfiċi jattivaw clopidogrel. 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 jikkorrispondu ma' metabolizmu mnaqqas. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jghoddu għal 85% tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-bojod u 99% fl-Asjatiċi. Alleli oħra assoċjati ma' tnaqqis fil-metabolizmu jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8, iżda dawn huma anqas frekwenti fil-popolazzjoni ġenerali. Frekwenzi ppubblikati għall-fenotipi u l-ġenotipi CYP2C19 komuni huma elenkati fit-tabella ta' hawn taht.

Il-frekwenza tal-fenotip u ġenotip CYP2C19

	Frekwenza(%)		
	Bojod (n=1356)	Suwed (n=966)	Kliniċi (n=573)
Metabolizmu estensiv: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolizmu intermedju: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Metabolizmu dgħajfef: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

S'issa, l-impatt tal-ġenotip CYP2C19 fuq il-farmakokinetika tal-metabolit attiv ta' clopidogrel ġie evalwat f'227 suġġett minn 7 studji li ġew irrapporati. Tnaqqis fil-metabolizmu ta' CYP2C19 f' metabolizzaturi intermedji u dgħajfa naqqas is- C_{max} u l-AUC tal-metabolit attiv b'30 – 50% wara dozi ta' kkargar ta' 300- jew 600-mg u dozi ta' manteniment ta' 75 mg. Tnaqqis fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv iwassal għal tnaqqis fl-inibizzjoni tal-plejtlits jew f'reattività rezidwa oghla tal-plejtlit. S'issa, it-tnaqqis fl-effetti inibitorji ta' clopidogrel fuq il-plejtlits ġie deskritt għal metabolizzaturi intermedji u dgħajfa f'21 studju li ġie rrapportat u li fihom hadu sehem 4,520 suġġett. Id-differenza relattiva fir-rispons kontra l-plejtlits bejn il-gruppi ta' ġenotipi jvarja minn studju għal ieħor skont il-metodu użat biex jiġi evalwat ir-rispons, iżda ġeneralment huwa iżjed minn 30 %.

L-assocjazzjoni bejn il-ġenotip CYP2C19 u r-risultat tal-kura b'clopidogrel ġie evalwat f'2 post hoc analizi ta' studji kliniċi (sottostudji ta' CLARITY [n=465] u TRITON-TIMI 38 [n=1,477] u f'sett ta' 5 studji (total n=6,489). F'CLARITY u f'wiehed mis-sett ta' studji (n=765; Trenk), ir-rati ta' avvenimenti kardjovaskulari ma varjawx b'mod sinifikanti minhabba l-ġenotip. F'TRITON-TIMI 38 u f'3 mis-sett ta' studji (n=3,516; Collet, Sibbing, Giusti), pazjenti b'indeboliment fil-mod ta' kif jimmetabolizzaw (intermedji u dgħajfa flimkien) kellhom rata oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart miokardiku u attakk ta' puplesija) jew trombozi fl-istess meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Fil-hames studju tas-sett (n=2,208; Simon), iż-żieda fir-rata ta' avvenimenti ġie osservat biss fil-metabolizzaturi dgħajfa.

Testijiet farmakogenetiċi jistgħu jidentifikaw il-ġenotipi assoċjati mal-varjabilità fl-attività ta' CYP2C19.

Jista' jkun hemm varjanti ġenetiċi ta' enzimi CYP450 oħra li jkollhom il-possibbiltà li jiffurmaw il-metabolit attiv ta' clopidogrel.

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metaboliżmu intermedju u dgħajjef 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 tal-mediċina

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

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

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

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

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

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone (type A)
Macrogol 6000
Hydrogenated castor oil

Kisi tar-rita:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Talc
Propylene glycol

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal- OPA/Al/PVC-Aluminju li fihom 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita jew folji pperforati ta' doża waħda li fihom 28x1, 28x1 (pakkett ta' xahar), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 u 100x1 pillola miksija b'rita ġo kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jinfetxu

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinstab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea dwar il-Medicini (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. DETENTUR(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI
TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

**A. DETENTUR (I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

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

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

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU
IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU
MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta fil-verżjoni 8 tat-11 ta' Novembru 2009 inkluża f'Modulu 1.8.1 tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, tkun fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fuq is-suq.

PSURs

L-iskeda ta' sottomissjonijiet tal-PSUR gal Clopidogrel Teva Generics B.V għandha ssegwi l-iskeda tal-PSUR tal-prodott mediċinali ta' riferiment

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg pillola miksija b'rita
Clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fiha ukoll żejt ir-rigħnu idroġenat.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
50x1 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
56x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
90x1 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TOEGHID FIS-SUQ

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita
Clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Generics B.V.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

FOLJI (28x1 pillola miksija b'rita – ġo pakkett kalendarjan

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg pilloli miksijin b'rita
clopidogrel

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva Generics B.V.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Ġim
Sib
Had

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg pilloli miksija b'rita Clopidogrel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humienx imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Clopidogrel Teva Generics B.V. u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Clopidogrel Teva Generics B.V.
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. U GĦALXIEX JINTUŻA

Clopidogrel Teva Generics B.V. jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħira ta' demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw emboli tad-demm (proċess imsejjaħ trombozi).

Clopidogrel Teva Generics B.V. jittiehed biex inaqqas ir-riskju li emboli tad-demm (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjaħ aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Clopidogrel Teva Generics B.V. biex inaqqas ir-riskju ta' emboli tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- Kellek uġiħ sever f'sidrek magħruf bħala angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għall-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tigi restawrata. Inti trid tingħata wkoll lit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffir l-uġiħ u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw *capep* ta' demm).

2. QABEL MA TIEHU CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Tihux Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għall-clopidogrel jew sustanzi oħra ta' Clopidogrel Teva Generics B.V.;
- Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża l-emorraġija, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-mohħ;
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tgħodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V..

Oqghod attent hafna b'Clopidogrel Teva Generics B.V.

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bhal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulċera fl-istonku)
 - mard fid-demm li jwassal ghal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - ferita serja riċenti;
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien);
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-ahhar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk tbat minn mard tal-kliwi jew tal-fwied.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- Għandek tghid lit-tabib tieghek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Għandek ukoll tghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew TTP) li tinkludi demm u tbenġil taht il-ġilda li jidher bhal tikek ħomor irqaq, flimkien ma' jew mingħajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demm jista' jdum aktar mis-sofja biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurkaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar normalment m'hemmx għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU').
- It-tabib tieghek jista' jordnalek testijiet tad-demm.

Clopidogrel Teva Generics B.V. m'għandux jingħata lit-tfal jew lill-adolesxenti.

Meta tiehu medicini ohra:

Jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispjazzjoni tieghek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Xi medicini ohra jistgħu jeffettwaw -użu ta' Clopidogrel Teva Generics B.V. u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu

- sustanzi kontra l-koagularazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, medicini li jraqu d-demm,
- medicina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi medicina ohra użata biex traqqaq id-demm,
- inibitur tal-pompa protonika (eż. omeprazole) għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, medicini li jittrattaw infezzjonijiet tal-batterja u tal-fungu,
- cimetidine, medicina li tittratta taqlib tal-istonku,
- fluoxetine, fluvoxamine, jew moclobemide, medicini li jittrattaw d-dipressjoni,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, medicini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanzi ohra kontra l-plejtlts.

Jekk hassejt uġiħ qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attack tal-qalb), jista' jingħatalek clopidogrel flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna medicini użati biex itaffu l-uġiħ u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perjodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi ohrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tieghek.

Meta tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V. ma' l-ikel jew ix-xorb

Clopidogrel Teva Generics B.V. jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tużax dan il-prodott waqt it-tqala u t-treddigh.

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

Waqt li qiegħed tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V., għandek tikkonsulta mat-tabib tieghek dwar it-treddigh tat-tarbija.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel Teva Generics B.V. m'għandux jaffettwa is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. fih iż-żejt ir-rignu idroġenat li jista' jikkawża taġib tal-istonku jew dijarrea.

3. KIF GHANDEK TIEHU CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Dejjem għandek tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V. skont il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Jekk kellek uġiħ sever f'sidrek (angina instabbli jew attack tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Teva Generics B.V. (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża normali hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Teva Generics B.V. kuljum li għandha tittiehed mill-halq ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess hin kull gurnata.

Għandek tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V. sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V. aktar milli suppost:

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.:

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Clopidogrel Teva Generics B.V., iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V. għal aktar minn 12-il siegħa, sempliciment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għad-doża li tkun insejt tiehu.

Għad-daqs tal-pakkett ta' 28x1, tista' tiċċekkja l-gurnata li hadt l-aħħar il-pillola billi tirreferi għall-kalendarju li gie stampat fuq il-folja.

Meta tieqaf tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.

Twaqqafx il-kura. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Clopidogrel Teva Generics B.V. jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Gharraf lit-tabib tieghek minnufih jekk:

- jitlaghlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi celluliti tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew tal-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoragija li tidher taht il-gilda bhala tikek homor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b'Clopidogrel Teva Generics B.V.').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-gilda bhal raxxijiet u hakk, infafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-izjed effett komuni (jaffettwa minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100) irrappurtat b'Clopidogrel Teva Generics B.V. hija l-fsada.

Il-fsada tista' ssehh bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-gilda), tinfaraġ, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' kazijiet ohra ġew irrappurtati fsada fl-ghajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-gogi.

Jekk tbatli minn fsada ghal perjodu twil waqt li qed tiehu Clopidogrel Teva Generics B.V.

Jekk taqta' x'imkien jew twegga', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu b'leq jiegaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taqdem il-medicina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw ic-capep tad-demm. Ghal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx ghalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li hiereg jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 2 'Oqghod attent hafna b'Clopidogrel Teva Generics B.V.').

Effetti ohra li ġew irrappurtati b'Clopidogrel Teva Generics B.V. huma:

Effetti sekondarji komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 100): Dijarea, uġigh addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 1,000): Uġigh ta' ras, ulcera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim u firzih.

Effetti sekondarji rari (jaffettwaw minn 1 sa 10 pazjenti minn kull 10,000): Vertigni.

Effetti sekondarji rari hafna (jaffettwaw anqas minn pazjent 1 minn kull 10,000): Suffejra; uġigh addominali qawwi flimkien ma' jew minghajr uġigh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħa, reazzjonijiet allergici ġeneralizzati; nefha fil-halq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; infjammazzjoni tal-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet, uġigh fil-gogi; uġigh muskolari; tibdiliet fil-mod ta' kif jinteghmu l-affarijiet.

Barra minn hekk, it-tabib tieghek jista' jinduna b'xi tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demm jew tal-awrina tieghek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAHŻEN CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Clopidogrel Teva Generics B.V. wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna jew fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

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

Il-medicini m'ghandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghandekx bzonn. Dawn il-mizuri jghinu ghal protezzjoni tal-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Clopidogrel Teva Generics B.V.

- Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (type A), macrogol 6000, żejt ir-riġnu idrogenat fil-qalba tal-pillola u hydroxypropylcellulose (E463), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), talc u propylene glycol fil-kisja tar-rita..

Id-dehra ta' Clopidogrel Teva Generics B.V. u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Clopidogrel Teva Generics B.V. 75-mg huma roża u daqqein mzaqqin. Kaxxi jiġu f'daqsijiet ta' 28, 30, 50, 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita ġo folji jew kaxxi f'daqsijiet ta' 28x1, 28x1 (kaxxi ta' xahar), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 u 100x1 pilloli miksija b'rita ġo folji pperforati ta' doża unika

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kommerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, L-Olanda.

Manifattur:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk jogħġbok, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Тева Фармасютис ЛС България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

TEVA PHARMA, S.L.U.
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 63

Dan il-fuljett (kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS})

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

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111