

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' każijiet aterotrombotiċi

Clopidogrel hu indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferali.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li tipogħa *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.

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

F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijsali li għallinqas għandhom fattur wiehed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari u li ma jistgħux jieħdu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) u li għandhom riskju baxx ta' f'saħħa Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi li jinkludu l-attakk ta' puplesija.

Għal aktar tagħrif jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani
Clopidogrel għandu 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-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doza wahda qawwiya tal-bidu ta' 300 mg u titkompli 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 rrakkomandat li d-doza ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma giex stabbilit formalment l-aħjar tul

tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju għe 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 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).

F'pazjenti b'fibrillazzjoni atriġali, clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg. ASA (75-100 mg) għandu jinbeda u jibqa' jittiehed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1)

Jekk doża ma tittehidx

- Fi żmien inqas minn 12-il siegħa wara l-hin regolari skedat: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża minnufih u mbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin regolari skedat.
 - Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża li jmiss fil-hin regolari skedat u m'għandhomx jiehdu doża doppja.
- Popolazzjoni pedjatrika.
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
 - Indeboliment renali.
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
 - Indeboliment epatiku
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'hard tal-fwied moderat li jista' jkollhom dijasteži emorraġika (ara sezzjoni 4.4)

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment sever tal-fwied.
- Emorraġija patoloġika attiva bħal b'ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Disturb emorraġiċi u ematoloġiċi

Minnaoba r-riskju ta' reazzjonijiet emorraġiċi u effetti ematoloġiċi avversi, l-għadd ta' ċelluli tad-demem u/jew kull ittestjar ieħor xieraq għandhom jiġu kkonsidrati kull meta waqt it-trattament ikun hemm sintomi kliniċi li jindikaw emorraġiji (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' emorraġija li jinkludi emorraġija moħbija, speċjalment fl-ewwel ġimgħat ta' trattament u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew kirurġija. Mhux rakkomandat l-ġħoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġiji (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent 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-tobba u d-dentisti li qegħdin jiehdu clopidogrel qabel ma tiġi skedata xi operazzjoni u qabel ma jibda jittiehed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel ittawwal il-hin tal-emorraġija u għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza ta' emorraġija (partikolarment gastrointestinali u intraokulari).

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

Pupura Tromboċitopenika Trombotika (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP)

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

Emofilja akkwiziża

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

Puplesija iskemika riċenti

Minhabba nuqqas ta' taġhrif, clopidogrel ma jistax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem ta' puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Sustrati ta' CYP2C8

Hija mehtieġa l-kawtela f'pazjenti kkurati fl-istess hin bi clopidogrel u bi prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li giet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoġiċi bħal tromboċitopenija u newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni ohra għal thienopyridine ieħor. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Eċċipjenti

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

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

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq peress li dan jista' jharrax l-intensità tal-emorraġġi (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma immodifkx il-farmakokinetiċi ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Internazzjonali Normalizzat (INR) f'pazjenti li jirċievu terapija tal-warfarin fuq perijodu twil ta' żmien, l-ghoti fl-istess hin ta' clopidogrel ma' warfarina jzid ir-riskju ta' emorraġġi minhabba effetti indipendenti ta' emostasi.

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

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni li sar permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtllets indotta minn collagen. Madankollu, meta ittiehid flimkien ma' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbax b'mod sinifikanti t-tul taż-żmien tal-emorraġġa li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid li jista' jwassal għal riskju akbar ta' emorraġġa. Għalhekk, meta jittiehdu flimkien dan għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa perijodu ta' sena (ara sezzjoni 5.1).

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

Trombolitici: is-sigurtà tat-tehd flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi tal-fibrini u mhux fibrini u heparins ġiet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza ta' emorraġġa klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar fuq voluntiera f'saħħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien zid l-emorraġġa moħbija gastrointestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs ohra attwalment mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fl-emorraġġa 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-plejtllets u jzidu r-riskju ta' fsada, it-tehd flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

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

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

Impedituri tal-Proton Pump (Proton Pump Inhibitors, PPI):

Meta omeprazole 80 mg jingħata waħdu fl-istess hin ma' clopidogrel jew bi 12-il siegħa differenza bejn l-ghoti taż-żewġ mediċini l-espożizzjoni għall-metabolit effettiv żdiedet b'45% (doża inizjali) u 40% (doża ta' manteniment). In-tnaqqis kien assoċjat b'39% (doża inizjali) u 21% (doża ta' manteniment) tnaqqis fl-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlits. Esomeprazole hu mistenni li jagħti interazzjoni simili b'clopidogrel.

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

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

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

Prodotti mediċinali ohra: Għadd ta' studji kliniċi ohra bi clopidogrel u prodotti mediċinali ohra li ngħataw flimkien sabie x tiġi mistharrġa l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma ġietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehd kongunt ma' phenobarbital jew oestrogen.

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8: intwera f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide seħħet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehd fl-istess hin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitnehhew 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 aterotrombotiku. Madankollu, pazjenti li dahlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw diversi prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers ACEI,

antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jgħaddu l-kolesterol, vażodilaturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (li jinkludu l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Billi m'hemm tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, aħjar li bħala 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, hlaq jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk clopidogrel jgħid eliminat fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem jgħid li clopidogrel jgħid eliminat fil-halib tal-omm. Bħala miżura prekawzjonarja, it-treddigh m'għadux jgħid jgħid waqt it-trattament b'Clopidogrel Teva Pharma.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel għie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienet kkurati bih għal sena jew iktar. In general, 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 għew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi għew ukoll ir-rapportati b'mod spontanju.

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

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

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

F'CLARITY, kien hemm żieda globali ta' emorraġija fil-grupp ta' clopidogrel + ASA (17.4 %) vs. Il-grupp tal-placebo flimkien ma' ASA (12.9 %). L-inċidenza ta' emorraġija maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skont linja bażi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

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

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). 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%, rispettivamente). 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 emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivamente).

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija lewkopenija, esinofilja	Newtropenja, li jinkludi newtropenja severa	Purpura tromboċitopenikatrombotika (thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranuloċitosi, tromboċitopenija severa, emofilja A akkwizita, granuloċitopenija, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn serju barrani, reazzjonijiet anafilattoġdi, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija intrakranjali (ġew rapportati xi każi b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, paraestesija, sturdament		Tibdil fit-togħma
Disturbi fl-ghajnejn		Fsada fl-ghajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigini	
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 interstizjali, pulmonite eosinofiliċa
Disturbi gastrointestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġiġh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, remettar, tqalligh, stitikezza, gass	Emorraġija retroperitoneali	Emorraġija gastrointestinali u retroperitoneali b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (li jinkludi kolite ulċerattiva jew limfocitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u l-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi tal-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx rakk, fsada tal-ġilda (purpura)		Dermatite bl-infafet (nekrolisi tossika tal-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematsi jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi muskolu-skelettriku, tessut konnettiv u fl-ghadam				Emorraġija muskolu-skelettriku (emartrosi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Emorraġija fis-sit tat-titqib			Deni
Stharriġ		Il-hin biex jaqgħad id-demm imtawwal, l-ghadd ta' newtrofili mnaqqas, l-ghadd ta' plejtlets imnaqqas		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba 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, trasfuzjoni ta' plejtlets tista' tirriversja l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets li jeskludu heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

mhumie x ADP hija wkoll impeduta bl-imblokkar tal-amplifikazzjoni ta' attivazzjoni ta' plejtlets b'ADP rilaxxat.

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'5 studji double-blind li involvew iktar minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudju CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-placebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

Infart mijokardjali riċenti (MI), puplesija riċenti jew mard periferali stabbili tal-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotrombosi li m'uriet permezz ta' infart mijokardjali riċenti (<35 jum), puplesija iskemika riċenti (bejn 7 jiem u 6 xhur) jew mard stabbili 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 mijokardjaku, il-maġġoranza tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardjaku akut.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' każijiet iskemici ġodda (punt ta' riferiment ikkombinat għal infart mijokardjaku, 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'uriet xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kundizzjoni kwalifikanti (infart mijokardjaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-akbar (fejn intlaħqet rilevanza statistika b'p=0.003) f'pazjenti li ddahhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardjaku) (RRR=23.7 %; CI: 8.9 sa 36.2) u aktar dgħajef (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3 %; CI: -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F'pazjenti li ddahhlu fil-prova minhabba infart mijokardjaku 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 mijokardjaku li mhux-mewġa-Q), u li ddahhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġigh fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemija. Biex jiddahhlu fl-

istudju, il-pazjenti ried ikollhom 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 qawwija 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 terapija oħra standard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 (6.6%) 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-placebo 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' tmien [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardjaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-placebo, 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 anġoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx fil-waqt li kompla 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' tmien (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-placebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, p=0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju għe 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-placebo]. Ma għex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu 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 ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analiżi *post-hoc* f' 2,172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma' placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmien (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmien (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapija kardjovaskulari oħra akuti u fit-tul (b'għall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li jibaxxu 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-placebo, u *double-blind*, CLARITY u COMMIT.

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li dahlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku 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=1,752) jew il-placebo (n=1,739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-anġjogram

qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aŋgiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aŋgiografija, l-punt primarju u ahħari 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 rċevew is-sustanzi fibrinolitici (speċifici għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifici 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-plaċebo laħqu l-punt primarju u ahħari, li jirrapprezentaw 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-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'lekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) jew il-plaċebo ($n=22,891$), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew 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 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 għdid, puplesija jew il-mewt b'9% ($p=0.002$), li jirrapprezentaw 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.

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-talba rregistraw 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-plaċebo, magħmul f'postijiet varji *double-blind* u *randomized* u li qabbel clopidogrel 75 mg/day + ASA ($N=3,772$) ma' plaċebo + 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 magħzula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li 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-ħruġ 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; emorraġija intraċerebrali preċedenti; tromboċitopenja sinifikanti (għadd tal-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$); il-bżonn ta' clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal xi wiehed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaci jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaci li joqghodu għall-monitoraġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġġghu 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 issehh 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-incidenta 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 joghlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f'dożi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% ($5 \mu M$ ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehd 75 mg/gurnata ta' clopidogrel.

F'studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-twelid u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb konġenitali ċjanotiku u megħjuna b'devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg ($n=467$) jew placebo ($n=439$) flimkien ma' terapija konkomitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurġija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajjnuna u l-ewwel għodja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċewew fl-istess ma' ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjeta' ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 gurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li 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' bijodisponibbiltà relattiva fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit prinċipali ta' ċirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment ftit aktar għolja meta mqabbel mal-pillola awtorizzata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara dożi orali waħda u ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit malajr b'rata mgħaġġla. L-ogħla livelli medji ta' clopidogrel mhux mibdul fil-plażma (madwar 2.2-2.5 ng/ml wara doża orali

wahda ta' 75 mg) sehhew madwar 45 minuti wara d-doża. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50 %, skont l-eliminazzjoni fl-urina tal-metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. In vitro u in vivo, clopidogrel jiġi metabolizzat f'żewġ passaqġi metabolici ewlenin: wiehed permezz ta' esterases u li jwassal għall-idrolisi fid-derivat mhux attiv ta' carboxylic acid (85% ta' metaboliti ċirkolanti), u l-passaqġ l-iehor li jsir permezz ta' cytochromes multipli ta' P450. Clopidogrel huwa l-ewwel metabolizzat għal metabolit intermedjarju ta' 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu sussegwenti tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel jirriżulta fil-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivat ta' thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit attiv ta' thiol li jkun ġie iżolat in vitro, jintrabat malajr u b'mod reversibbli mar-riċettaturi tal-plejtlets, u b'hekk jimpedixxi aggregazzjoni ta' plejtlets.

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

Eliminazzjoni

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

Farmakogenetika

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

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

Studju inkroċjat ta' 40 individwu b'saħħithom, 10 kull wiehed fl-erba' gruppi tal-metabolizzatur ta' CYP2C19 (ultrarapidu, estensiv, intermedjarju u batut), ivvalorizza r-risponsi farmakokinetici u kontra l-plejtlits meta ngħataw 300 mg segwiti minn 75 mg /jum u 600 mg segwiti minn 150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (stat fiss). Ma dehrux differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni attiva tal-metabolit u l-impediment medju ta' aggregazzjoni ta' plejtlits (IPA) bejn il-metabolizzaturi ultrarapidi, estensivi u intermedjarji. F'metabolizzaturi batuti, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit tnaqqset minn 63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg, risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi batuti b'IPA medju (5 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 intermedjarji. Meta metabolizzaturi batuti rċewew il-programm ta' kura ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni attiva għall-metabolit kien ikbar minn dak tal-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, l-IPA kien ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), li kienu akbar minn dawk tal-metabolizzaturi batuti li rċewew il-programm ta' kura ta'

300 mg/75 mg u kien simili għall-gruppi l-oħra ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 li qed jirċievu l-programm ta' kura ta' 300 mg/75 mg. Doża xierqa għall-programm ta' kura ta' din il-popolazzjoni ta' pazjenti għadha ma gietx stabbilita minn riżultati ta' provi kliniċi.

B'mod konsistenti mar-riżultati t'hawn fuq, f'meta-analizi li kien jinkludi 6 studji ta' 335 individwu ttrattat b'clopidogrel fi stadju fiss, intwera li l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tnaqqset bi 28% għall-metabolizzaturi intermedjarji, u 72% għall-metabolizzaturi batuti filwaqt li l-impediment ta' aggregazzjoni ta' plejtlits (5 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 minn aspett kliniku f'pazjenti trattati bi clopidogrel ma gietx ivvalorizzata fi provi prospettivi, każwali jew b'kontrolli. Madanakollu, kien hemm għadd ta' analizi retrospektivi, sabiex dan l-effett jiġi evalwat f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għalihom hemm riżultati ta' ġenotipi. CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477) u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll bħala numru ta' studji ta' koorti pubblikati

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

F'CHARISMA u studju ta' koorti wiehed (Simon), zieda fir-rata tal-każijiet

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment tal-kliwi

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum, (tnehhija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) meta mqabbla ma' individwi b'marġ moderat tal-kliwi (tnehhija ta' kreatinina minn 30 sa 60 ml/min), l-inibizzjoni għall-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP kien aktar baxx (25 %) minn dak osservat f'individwi b'saħħithom, madankollu, it-titwil fiż-żmien ta' emorraġġi kien simili għal dak osservat f'individwi b'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment tal-fwied

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

Razza

Il-prevalenza ta' alleli ta' CYP2C19 li jirriżultaw f'metaboliżmu intermedjarju u dgħajfef ta' CYP2C19 ivarja skont ir-razza/etnicità (ara Farmakogenetika). Skont il-letteratura medika, hemm biss tagħrif ristrett dwar il-popolazzjonijiet Ażjatiċi sabiex wiehed ikun jista' jassessja l-implikazzjonijiet klinika miksuba tal-ġenotip ta' dan is-CYP f'każijiet 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-enzimi

metabolizzanti fil-fwied. Ma ġiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied li kienu jinghataw 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 inghata għal 78 ġimgha lil grieden u 104 ġimgha lil firien meta ngħataw doži sa 77 mg/kg kuljum (li jirrapreżenta tal-anqas 25 darba l-espożizzjoni osservata fil-bniedem li kienu qed jinghataw 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 ntvera 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 inghata lil firien li kienu qed ireddghu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżbilupp ta' rabi. Studji farmakokinetici speċifiċi li saru b'clopidogrel radjutikkettat urew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha jiġu eliminati fil-halib. Konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż effett dirett (fit tossicità), 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-riġnu idroġenat

Il-kisja:

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

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

Folji ta' OPA/AL/PVC-Al li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita fil-kaxxa. Folja perforata ta' doża wahda tal-OPA/Al/PVC-Al li fiha 28x1 u 50x1 pillola miksija b'rita f'kaxxa.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/09/561/001	Kartun ta' 7 pilloli miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/002	Kartun ta' 14-il pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/003	Kartun ta' 28 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/004	Kartun ta' 30 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/005	Kartun ta' 50 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/006	Kartun ta' 56 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/007	Kartun ta' 84 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/008	Kartun ta' 90 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/009	Kartun ta' 100 pillola miksija b'rita f'folji tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/010	Kartun ta' 28x1 pillola miksija b'rita f'folji perforati ta' doża wahda tal-OPA/Al/PVC - Al
EU/1/09/561/011	Kartun ta' 50x1 pillola miksija b'rita f'folji perforati ta' doża wahda tal-OPA/Al/PVC - Al

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2009
Data tal-aħhar tiġdid: 8 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

L-iskeda dwar is-sottomissjoni ta' PSUR għal pilloli miksija ta' Clopidogrel Teva Pharma għandha isegwi l-iskeda ta' sottomissjoni ta' PSURs għall-prodott mediċinali ta' riferiment.

• Is-sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ippreżentata f'Modulu 1.8.1. tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, qegħda f'potha u qed taldem minn qabel u waqt li l-prodott ikun fis-suq.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Il-Pjan ta' Ġestjoni ta' Riskju ma ġiex sottomess. L-applikazzjoni hi bażata fuq prodott mediċinali ta' riferiment li għalih mhemmx thassib dwar is-sigurtà u li ma ġew identifikati l-ebda attivitajiet addizzjonali li jnaqqsu r-riskju.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

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

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll żejt ir-riġnu idroġenat.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
50x1 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' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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-TQIGĦID FIS-SUQ

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

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

EU/1/09/561/001	7 pilloli miksija b'rita
EU/1/09/561/002	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/003	28 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/004	30 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/005	50 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/006	56 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/007	84 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/008	90 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/009	100 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/010	28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/09/561/011	50x1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg

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

FOLJA (7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100, 50x1 pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

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

FOLJA (28x1 pillola miksija b'rita)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Jiem fil-kalendarju

Tne

Tli

Erb

Ham

Gim

Sib

Had

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Teva Pharma 75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju li jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4..

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel Teva Pharma u għalxiex jintuża

Clopidogrel Teva Pharma fih clopidogrel u jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu prodotti medicinali li jaġixxu kontra l-plejtlets. Plejtlets huma strutturi żgħira fid-demm, li jingemghu flimkien waqt l-embolizmu tad-demm. Meta jevitaw dan il-ġmiegħ, prodotti medicinali li jaġixxu kontra l-plejtlets inaqqsu l-possibilità li jiġu fformati emboli tad-demm (proċess li jissejjah trombosi).

Clopidogrel Teva Pharma jittiehed minn adulti sabiex jevita li jiġu fformati emboli tad-demm (trombi) b'vazi tad-demm li qed jibbiesu (arterji), proċess magħruf bħala aterosklerozi, li jista' jwassal għal każijiet arterotrombotici (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inti nġatatelek riċetta għal Clopidogrel Teva Pharma sabiex jiġi evitat li jiffurmaw emboli tad-demm u jitnaqqas ir-riskju ta' dawn il-każijiet minhabba:

- 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 tal-qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl-arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tigi restawrata. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuża biex ittaffi l-uġiħ u tnizzel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw *ċapep* ta' demm).
- Għandek il-qalb li qieghda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jahdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw *ċapep* godda tad-demm u ma jhallux *capep* tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Clopidogrel Teva Pharma u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Teva Pharma 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 Teva Pharma

Tihux Clopidogrel Teva Pharma

- jekk inti allergiku ghal clopidogrel jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk ghandek kundizzjoni ohra li attwalment qed tikkagina emorragija bhal ulcera fl-istonku jew fsada fil-mohh.
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied

Jekk tahseb li xi wiehed minn dawn japplika ghalik, jew jekk m'intix zgur, kellem lit-tabib tieghek qabel ma tiehu Clopidogrel Teva Pharma.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- tinsab f'riskju oghla ta' emorragija bhal
 - kundizzjoni medika li tpoggik f'riskju ta' emorragija interna (bhalma hi ulcera fl-istonku)
 - disturb fid-demm li jpongik f'riskju ta' emorragija interna (emorragija go kull tessut, organi jew gogi ta' gismek).
 - ricentement kellek ferriment serju
 - ricentement kellek intervent kirurgiku
 - ser ikollok xi intervent kirurgiku (li jinkludi wkoll kirugija dentali) fis-sebat ijiem li jmiss
- jekk kellek xi embolu f'arterja ta' mohhok (puplesija iskemika) li sehhet fl-ahhar 7 ijiem
- jekk tbat minn mard tal-fwied jew tal-kliwi.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni ghal kwalunkwe medicina uzata fil-kura tal-marda tieghek

Waqt li qed tiehu Clopidogrel Teva Pharma:

- Ghandek tgharraf lit-tabib tieghek jekk hemm natevent kirurgiku (anke jekk ikun dentali) ippjanat
- Ghandek tgharraf lit-tabib tieghek minnuh jekk tizviluppa kundizzjoni medika (maghrufa wkoll bhala Purpura Tromboцитopenika Trombotika, jew TTP) li tinkludi deni u tbengil taht il-gilda li jidher bhala dbabar zghar homor, b'gheja sfinita spjegabbli jew mhix spjegabbli, konfużjoni, sfurija tal-gilda jew l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli)
- Jekk taqta' jew twegga' lilek innifsek, jista' jkun li l-fsada ddum aktar mis-soltu biex tieqaf. Dan hu marbut mal-mod kif tahdem il-medicina tieghek peress li tevita li jiffurmaw emboli tad-demm. Ghal qtugh minuri u ferrimenti ez. meta taqta' lilek nnifsek waqt li qed tqaxxar, dan generalment mhux ta' thassib. Madankollu, jekk inti mhasseb dwar il-fsada tieghek, ghandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli)
- It-tabib tieghek ghandu mnejn jordna testijiet tad-demm

Tfal u adolesxenti

Taghtix din il-medicina lit-tfal ghax ma tahdimx

Medicini ohra u Clopidogrel Teva Pharma

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki dawk minghajr ricetta.

Xi medicini jistghu jinfluenzaw kif jahdem Clopidogrel Teva Pharma jew vici versa.

Ghandek specifikament tghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu

- medicini li jistghu jzidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bhal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq, medicini uzati biex iraqqu d-demm,
 - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment uzata biex jigi ittrattat l-ugigh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-gogi,
 - o l-eparina jew xi medicina ohra li tigi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,

- ticlopidine, sustanza ohra kontra l-plejtlits,
- inibitur selettiv tal-gbir mill-gdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini li jittrattaw it-taqlib fl-istonku.
- fluconazole jew voriconazole, mediċini użati għal kura ta' infezzjonijiet minħabba moffa.
- efavirenz, mediċina għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- carbamazepine, mediċina użata għall-kura ta' xi forom ta' epilessija,
- moclobemide, mediċini li jikkuraw id-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer.

Jekk hassejt uġiġh qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), jista' jingħatalek Clopidogrel Teva Pharma flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'hafna mediċini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'ċirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel Teva Pharma mal-ikel u xorb

Tista' tiehu Clopidogrel Teva Pharma mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Ikun aħjar li ma tużax din il-mediċina waqt it-tqala u t-treddigh.

Jekk inti tqila jew qed tisusspetta li inti tqila, inti għandek tkompli lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih qabel ma tiehu Clopidogrel Teva Pharma. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiehu Clopidogrel Teva Pharma, ikkonsulta t-tabib tiegħek minnufih peress li hu rakkomandat li clopidogrel ma jittiehidx meta tkun tqila.

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

Jekk qed tredda' jew qed tippjana li ser tredda' għarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel Teva Pharma fih żejt ir-riġnu idroġenat.

Dan jista' jikkawża toalligh fl-istonku u dijarea.

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Teva Pharma

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

Id-doża rakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejja li tissejjah 'fibrillazzjoni atriġali' (il-qalb li qiegħda thabbat b'mod irregolari), hi ta' pillola ta' 75 mg kuljum li għandha tittiehed mill-halq bi jew mingħajr ikel fl-istess hin kuljum.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Clopidogrel Teva Pharma (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Teva Pharma kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

Jekk tiehu Clopidogrel Teva Pharma aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza fi sptar minhabba riskju oghla ta' emorraġija.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel Teva Pharma

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

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

Għad-daqs tal-pakkett ta' 28x1 pillola, inti tista' tiċċekkja l-jum li fih hadt l-aħhar pillola billi tirreferi għall-kalendarju stampat fuq il-folja.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel Teva Pharma

M'għandekx tieqaf milli tiehu aktar it-trattament sakemm jghidlek tagħmel hekk it-tabib tieghek. Ikkuntattja t-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih, jekk ikollok:

- deni, sinjali ta' infezzjoni jew għeja estrema. Dawn jistgħu jkunu dovuti għal xi tnaqqis fil-livelli ta' cellululi tad-demm tieghek.
- sinjali ta' problemi fil-fwied bħal sfurija tal-gilda u l-abjad tal-ghajnejn (suffejra), li jista' jkun jew ma jkunx assoċjat ma' emorraġija li tidher taħt il-gilda bħala marki rqaq ħomor u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- nefha fil-halq jew disturb fil-gilda bħal raxx, ħakk u nfafet fil-gilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-aktar effetti sekondarji komuni rapportata bi Clopidogrel Teva Pharma hu l-emorraġija.

Emorraġija tista' ssehh bħala emorraġija fl-istonku jew l-imsaren, tbengil, ematoma (ġeneralment fsada jew tbengil taħt il-gilda), l-immieher jinfaraġ jew demm fl-awrina. F'għadd żgħir ta' każijiet, emorraġija fl-ghajn, ġewwa r-ras, il-pulmun jew il-gogi ġew rapportati wkoll.

Jekk tesperjenza emorraġija fuq tul ta' żmien meta tiehu Clopidogrel Teva Pharma

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Dijarea, uġigh addominali, indiġestjoni jew uġigh fl-istonku

Effetti kollaterali mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Ugħigh ta' ras, ulċeri fl-istonku, remettar, tqalligh, stitikezza, hafna gass fl-istonku jew l-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnmnin u mewt.

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

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

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek ser jidentifika bidliet fid-demem 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 effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Clopidogrel Teva Pharma

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

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

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tużar. Dawn il-mizuri jgħinu għall-ġrotezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Clopidogrel Teva Pharma

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

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Teva Pharma fih il-castor oil idroġenat')

- Fil-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone (tip A), macrogol 6000 u żejt ir-riġnu idroġenat u
- Fil-kisi tal-pillola Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), talc u macrogol 3000.

Kif jidher Clopidogrel Teva Pharma u l-kontenut tal-pakkett:

Il-pilloli miksiya 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 miksiya b'rita go folji jew kaxxi ta' 28x1 u 50x1 pilloli miksiya b'rita go folji perforati ta' doża wahda.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

II-Manifatturi

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, il-Ġermanja
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rapprezentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Nederland

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

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar fi

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati