

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksijsa b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala besilat [besilate]).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 2.5 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita

Pillola roža, tonda, konvessa miż-żewġ naħat,miksijsa b'rita

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiči

Clopidogrel huwa indikat f':

- Pazjenti adulti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferici.
- Pazjenti adulti li għandhom is-sindromu koronarju akut:
 - Bis-segment mhux ST elevat (anġina instabbi jew infart mijokardijaku mhux-mewgħa-Q), li jinkludu pazjenti fi proċess li titpoġġa *stent* wara intervent koronarju perkutaneju, flimkien ma' acetylsalicylic acid (ASA).
 - Infart mijokardijaku akut b'segment ST elevat, flimkien ma' ASA f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn intervent koronarju perkutaneju (inkluż pajpjenti għaddejjin minn proċess biex jitpoġġa stent) jew f'pazjenti trattati bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika.

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

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

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

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

- F'pazjenti adulti b'fibrillazzjoni atrijali li għallinqas għandhom fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari u li ma jistgħux jieħdu t-terapija ta' kontra l-vitamin K (VKA) u li għandhom riskju baxx ta' fsada, clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiči u tromboemboliċi li jinkludu l-attakk ta' puplesija.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġgbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

¹ Age, Pressjoni tad-demm, Karatteristiċi kliniči, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoġija

- Adulti u anzjani

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

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbi jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg. Doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tīgi kkunsidrata f'pazjenti < 75 sena t'età meta jkun hemm il-ħsieb ta' intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4). It-trattament b'Clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oħla ta' ASA kienu assocjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkommandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-ahjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniči jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-ahjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:
 - Ghall-pazjenti ttrattati bil-mediċini u eligibbli għal terapija trombolitika/fibrinolitika, clopidogrel għandu jingħata bħala doža waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doža qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitici jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom iż-żejjed minn 75 sena fl-età clopidogrel għandu jinbeda mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija kkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimġħat. Il-benefiċċju ta' clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimġħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).
 - Meta jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (PCI - *percutaneous coronary intervention*):
 - Clopidogrel għandu jinbeda b'doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti għaddejjin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejjin minn PCI aktar minn 24 siegħa wara li rċevew terapija fibrinolitika. F'pazjenti ≥ 75 sena t'età l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
 - Doża ta' kkargar ta' 300 mg clopidogrel għandha tingħata f'pazjenti għaddejjin minn PCI fi żmien 24 siegħa minn meta rċevew terapija fibrinolitika.

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

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

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

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

Jekk tintesa doža:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-ħin li normalment tittieħed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.

- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu u m'għandhomx jieħdu doża doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

- Pazjenti anzjani

Sindromu koronarju akut mhux bis-segment ST elevat (angina li mhijiex stabbli jew infart mijokardijaku mhux bi Q-wave):

- Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti < 75 sena t'età meta jkun intenżjonat intervent koronarju perkutaneju (ara sezzjoni 4.4).

Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:

- Għal pazjenti ttrattati bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika: f'pazjenti li għandhom iż-żejjed minn 75 sena t'età clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doża ta' kkargar.

Għal pazjenti għaddejjin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejjin minn PCI aktar minn 24 siegħa minn meta rċeview terapija fibrinolitika:

- F'pazjenti ≥ 75 sena t'età l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

- Popolazzjoni pedjatrika

Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minħabba kwistjonijiet ta' effikacja (ara sezzjoni 5.1).

- Indeboliment renali

L-esperjenza terapeutika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

- Indeboliment epatiku

L-esperjenza terapeutika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijateżi emorraqika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkti fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku gravi.
- Fsada qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraqija fil-kranju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Disturbi tad-dmija u ematologiċi

Minħabba r-riskju tal-fsada u reazzjonijiet avversi ematoloġiči, kull meta jkun hemm sintomi kliniči waqt il-kura li jindikaw fsada għandhom jiġu stabiliti mal-ewwel l-ghadd taċ-ċelluli tad-demm u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bhal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar fsada minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġici oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, eparina (heparin), inibituri ta' glikoproteina (glycoprotein) IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulaturi qawwija ta' CYP2C19 jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta'fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Minħabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraqija, it-terapija tripla ta' kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta' puplesija f'pazjenti b'puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara

sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' fsada inkluż fsda moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijači invaživi jew operazzjoni. Muxx rakkommandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanament mhux mixtieq, clopidogrel m'għandux jibqa' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jininformaw lit-tobba u d-dentisti li qeqħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tīgi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittieħed xi prodott mediciċinali ġdid. Clopidogrel itawwal iż-żmien tal-fsada u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demm (speċjalment dawk gastrointestinali u fl-ghajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jieħdu clopidogrel (waħdu jew flimkien ma' ASA) il-fsada tista' ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrappurataw fsada mhux tas-soltu (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

L-użu tad-doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg clopidogrel muwiex irrakkommandat f'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr l-elevazzjoni tas-segment ST u ≥ 75 sena t'età minħabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada f'din il-popolazzjoni.

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet irrapportata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidrogel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroangġjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiči jew kliewi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmafereżi.

Emofilja akwiżita

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

Puplesja iskemika reċenti

- *Fil-bidu tat-terapija*
 - F'pazjenti b'IS akut minuri jew b'riskju moderat għal għoli ta' TIA, it-terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits (clopidogrel u ASA) għandha tinbeda mhux aktar tard minn 24 siegħa minn meta l-avveniment ikun beda.
 - M'hemm ebda tagħrif fir-rigward tal-benefiċċju-riskju għal terminu qasir ta' terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits f'IS akut minuri jew f'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA b'passat mediku ta' emorragġija intrakranjali (li mhijiex trawmatika).
 - F'pazjenti b'IS li mhijiex minuri, il-monoterapija b'clopidogrel għandha tinbeda biss wara 7 ijiem mill-avveniment.
- *Pazjenti b'IS li mhijiex minuri (NIHSS >4)*
Minħabba n-nuqqas ta' tagħrif, l-użu tat-terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.1).
- *IS minuri reċenti jew riskju moderat għal għoli ta' TIA f'pazjenti li għalihom l-intervent huwa indikat jew ippjanat*
M'hemm ebda tagħrif li jiddefendi l-użu tat-terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits f'pazjenti li għalihom it-trattament b'endarterekomija karotidarja jew b'trombektomija intravaskulari hija indikata jew f'pazjenti fejn huwa ppjanat terapija ta' trombolisi jew antikoagulotarja. It-terapija b'żewġ medicini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Cytochrome P450 (CYP2C19)

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

Peress li parti mill-metaboliżmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu tal-prodotti mediciinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġu skoragġġut (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediciinali li jistimulaw l-attività ta' CYP2C19 huma mistennija li jwasslu għal žieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jistgħu jidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin ta' stimulaturi qawwija ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġġut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijet inkrocjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba li ġiet irrappurtata reattività inkrocjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħief sa reazzjonijiet allerġiči serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkrocjati ematoloġici bħal tromboċitopenja u newtropenja. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom žieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi 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 dijateżi qed inixxu d-demm hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Clopidogrel Viatris fih il-lattożju. Il-pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-għal-lattożju, b'deficit totali għal-lactasejew malassorbiment ta' glukożju-għal-lattożju m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediciinali.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri esenzzjalment 'hielsa mis-sodium'.

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

Prodotti medicinali assoċjati mar-riskju ta' fsada: Hemm žieda fir-riskju ta' fsada minħabba l-potenzjal ta' effett addizzjonal. It-teħid fl-istess hin ta' prodotti mediciinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti orali: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' antikoagulanti orali billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rcevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minħabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inhibituri tal-glikoproteina IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu l-inhibituri tal-glikoproteina IIb/IIIa flimkien mal-prodott medicinali (ara sezzjoni 4.4).

Acidu acetilsaliċiliku (acetylsalicylic acid - ASA): ASA ma biddix l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel tal-aggregazzjoni ta' plejlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejlets indotta mil-kollaġen (*collagen*). Madankollu, it-teħid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-ħin tal-fsada li seħħ minħabba clopidogrel. Huwa possibbi li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u l-acidu acetilsaliċiliku, li jiġi jwassal għal riskju ikbar ta' fsada. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa-sena (ara sezzjoni 5.1).

Eparina: fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doža minħabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett tal-eparina fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien mal-eparina ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbi li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u l-eparina, li jiġi jwassal għal riskju ikbar ta' fsada. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurta tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li mhumiex u eparini giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tal-fsada klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina 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 żiedet il-fsada moħbija gastrointestinali. Madankollu, minħabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' żieda fil-fsada gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

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

Terapija oħra meħħuda fl-istess ħin:

Stimulaturi ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa-ċertu punt jigi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti medicinali li jistimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw fżiedha fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

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

Inhibituri ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa-ċertu punt jigi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti medicinali li jimpiedixxu l-attività ta' dan u l-enzim huma mistennija li jirriżultaw flivelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitant ta' inhibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

Informazzjoni nkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniči ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardiovaskulari ewlenin gew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniči. Bħala prekawzjoni, l-užu konkomitanti ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skoragġġut (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

Terapija antiretroviral (ART-anti-retroviral therapy) msaħħha

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapiji antiretroviralni msaħħin huma f'riskju oħla ta' avvenimenti vaskulari. F'xi pazjenti (44 %), ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'prova klinika b'clopidogrel f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir (n=8) jew b'cobicistat (n=1). Kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reġġhu kellhom avvenimenti ta' okklużjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiči waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. Għalhekk, f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa, clopidogrel għandu jingħata b'kawtela.

Prodotti mediċinali oħra: Saru numru ta' studji kliniči oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjoni farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjoni farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' għietx influenzata b'mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital jew estroġeni (oestrogen).

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxina (digoxin) jew teofillina (theophylline) ma ġewx modifikati bl-amministrazzjoni flimkien ma' clopidogrel. L-antaċċidi ma mmodifikawx kemm gie assorbit clopidogrel.

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : Ĝie muri f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji in vitro wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide għet minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minħabba r-riskju ta' żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew primarjament bil-metabolizmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali specifici kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard aeterotrombotiku. Madankollu, pazjenti li dħalu fi studji kliniči bi clopidogrel ngħataw varjetà ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta

blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluža l-insulina), sustanzi antiepilettici, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

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

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

Treddiġħ

Mhx magħruf jekk clopidogrel joħroġx fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider. Bhala miżura ta' prekawzjoni, it-treddiġħ m'għandux jitkompli waqt il-kura bi Clopidogrel Viatris.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddeem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniči, inkluži iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In generali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivamente mill-etiġġ, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taħt. Minbarra l-esperjenza tal-istudji kliniči, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet irrapportata kemm fl-istudji kliniči 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 ngħatawar jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3%. L-inċidenza ta' każijiet gravi kienet simili għal clopidogrel u simili għal ASA.

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

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

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

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp plaċebo + ASA (6.7% kontra 4.3%). Fiż-zewġ gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabet barra mill-kranju (5.3% fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp plaċebo +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 plaċebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal ghall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp plaċebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi oħra li seħħew jew waqt l-istudji kliniči jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin fit-tabella hawn taħt. Il-frekwenza tagħhom hija definita skont dawn il-konvenzjonijiet: komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$); mhux komuni ($\geq 1,000$ sa $<1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $<1/1,000$); rari ħafna ($<1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna, mhux magħruf*
Disturbi tad-demm u tas-sistema linfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilija	Newtropenija, inkluża newtropenija gravi	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija, agranulocitozi, tromboċitopenija gravi, emofilja A akwiżita, granulocitopenija, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal clopidogrel*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux magħruf*
Disturbi fis-sistema immunitarja				Mard minn serum, reazzjonijiet anafilattojdi, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bhal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindrome awtoimmuni tal-insulina, li jista' jwassal għal ipogliċemija severa partikolarment f'pazjenti bis-sottotip HLADRA4 (aktar ta' spiss fil-popolazzjoni Ĝappuniżza)*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuža		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġi ta' ras, parestisija, sturdament		Tibdiliet fit-togħma, agewṣja
Disturbi fl-ġħajnejn		Fsada fl-ġħajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorragija gravi, emorragija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraciċi u mediastiniċi	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emottiżi, emorragija fil-pulmun), bronkospażmu, pulmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux magħruf*
Disturbi gastrointestinali	Emorragija gastrointestinali, dijarrea, ugħiġ addominali, dispepsija	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, rimettar, nawżea, stitikezza, flatulenza	Emorragija tar-retroperitone w	Emorragija gastrointestinali u tar- retroperitone b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inkluži kolite ulċerattiva jew linfoċitika), stomatite
Disturbi epatobiljari				Insuffiċjenza epatica akuta, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, hakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermide, sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiformi, Pustulosi eksantematosi ġenalizzata akuta (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)), anġjoedema, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-mediċina, raxx kkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi tas-sistemi riproduttiva u ssider			Gijanekomastija	
Disturbi muskulusekeltriku, tat-tessut konnettiv u fl-ghadam				Fsada muskulusekeltriku (emartru), artrite, artralgija, mijalġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari Hafna, mhux magħruf*
Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tan-newtrofili jonqos, l-ghadd tal-plejtlits jonqos		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-sahħha huma mitluba jirrapprtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiči V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara teħid ta' clopidogrel tista' twassal għall-żieda fil-ħin ta' fsada u komplikazzjonijiet ta' fsada sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk fsada tīgħi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakologika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittieħed azzjoni malajr minħabba li l-ħin tal-fsada jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlits jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa pro-mediċina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jiproduċi 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. Minħabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits iseħħ b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimulata minn agonisti oħra barra ADP tīgħi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlits minn ADP meħlus.

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

Effetti farmakodinamiċi

Doži repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; 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 tal-fsada reġgħu marru bil-mod għall-valuri tal-linja baži, generalment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'7 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediciċinali nghataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent b'aterotromboži li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit tal-arterji periferiči (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 nghataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemiċi ġodda (infart mijokardijaku tal-ahħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabel ma' ASA. Fl-analiżi tal-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fil-grupp ta' clopidogrel u 1 020 avveniment b'ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv (RRR) ta' 8.7%, [95% CI: minn 0.2 għal 16.4]; p=0.045), li jikkorrispondi, għal kull 1,000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bhala 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 l-ikbar (b'relevanza statistika ta' p=0.003) f'pazjenti li ddaħħlu minħabba 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 ddaħħlu fil-prova minħabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0%; CI: minn -22.5 sa 11.7 [p=0.639]). Barra minn hekk, l-analiżi tas-sottogrupp skont l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤75 sena.

Peress li l-prova CAPRIE ma kinitx maħsuba biex tevalwa l-effikaċja f'sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fi tnaqqis ta' riskju relattiv attravers il-kondizzjonijiet ta' kwalifika humiex reali, jew riżultat ta' probabilità

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbi jew infart mijokardijaku li mhux-mewga-Q) u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' wǵiġi fis-sider jew sintomi konsistenti ma' iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġidha jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbejn 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-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonist għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Nghataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' hrug ta' demm bejn clopidogrel u l-plaċebo ma ġietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminali perkutanja (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bypass f'arterja koronarja (CABG)).

Twaqqfu avvenimenti kardiovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relativi 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, rispettivamente. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli rriskju ta' emorraġja (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE kien assoċiat 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 tirrispondi ghall-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 relativi (95% CI ta' 6%-21%, p=0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerġgħu jiddahħlu l-isptar ghall-angina instabbi.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. anġina instabbi jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, età, sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analizi post-hoc f' 2,172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma' plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għatt-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi ghall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjimx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lir-riżultati totali tal-istudju.

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

Infart Mijokardijaku bis-segment ST elevat

F'pazjenti b'MI akut bl-ST segment elevat (STEMI - ST-segment elevation MI), is-sigurtà u l-effikaċċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'2 studji *randomised*, ikkontrollati bil-plaċebo, u *double-blind*, CLARITY, analiżi prospettiva ta' sottogrupp ta' CLARITY (CLARITY PCI) u COMMIT.

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċivew clopidogrel (300 mg bhala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1,752) jew il-plaċebo (n=1,739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bhala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħħari kien l-okkorrenza ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-angjogramma qabel ma l-pazjent kien licenzjat biex joħrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret lanġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-angjografija, l-punt primarju u aħħari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien awtorizzat li joħrog 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 (specifiki għall-fibrin: 68.7%, mhux specifiki għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inhibituri 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 aħħari, li jirrappreżenta tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p <0.001), relatav principalment 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-analizi tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1 863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċevew doža ta' kkargar (LD-*loading dose*) ta' 300 mg ta' clopidogrel (n = 933) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjavaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċevew plaċebo (n = 930) (3.6% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 6.2% bi plaċebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; p = 0.008). Il-pazjenti li rċevew 300 mg LD ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjavaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġurnata wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċevew plaċebo (7.5% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 12.0% bi plaċebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; p = 0.001). Madankollu, dan l-iskop finali kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in generali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma ġiet osservata ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada maġguri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi plaċebo, p > 0.99). Ir-riżultati ta' din l-analizi jsostnu l-užu kmieni ta' doža ta' kkargar ta' clopidogrel f'STEMI u l-istratgeġja ta' trattament ta' rutina minn qabel b'clopidogrel f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn PCI.

L-ghamla 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'anormalitajiet fl-ECG suġġestivi ta' dan (jigifieri ST elevat, ST imniżżejjel 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 ħarġu mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji tal-aħħar kien l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġi 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 fibrinolitiċi.

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

Doža ta' Kkargar ta' Clopidogrel 600 mg f'Pazjenti bis-Sindromu Koronarju Akut Għaddejjin minn PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)
 Din il-prova faktorjali magħmula b'mod arbitrarju inkludiet 25 086 individwu b'sindromu koronarju akut (ACS - *acute coronary syndrome*) intenzjonati għal PCI kmieni. B'mod arbitrarju, il-pazjenti ntgħażlu għal jew doža doppja (600 mg f'Jum 1, imbagħad 150 mg f'Jiem 2-7, imbagħad 75 mg kuljum) kontra doža standard (300 mg f'Jum 1 imbagħad 75 mg kuljum) ta' clopidogrel, u doža għolja (300–325 mg kuljum) kontra doža baxxa (75–100 mg kuljum) ta' ASA. L-24 835 pazjent ACS li rregistraw għamlu anġjografija koronarja u 17 263 irċevew PCI. Fost is-17 263 pazjent li rċevew it-trattament PCI, meta mqabbel mad-doža standard, clopidogrel b'doža doppja naqqas ir-rata tal-iskop finali primarju (3.9% vs 4.5% adjusted HR = 0.86, 95% CI 0.74-0.99, p = 0.039) u naqqas b'mod sinifikanti t-trombożi fl-istent (1.6% vs 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55-0.85; p = 0.001). Fsada maġguri kienet aktar komuni bid-doža doppja milli bid-doža standard ta' clopidogrel (1.6% vs 1.1%, HR = 1.41, 95% CI 1.09-1.83, p = 0.009). F'din il-prova, doža ta' kkargar ta' clopidogrel 600 mg uriet effikaċċja konsistenti f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena u f'pazjenti < 75 sena t'età.

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

Din il-prova internazzjonali, prospettiva, multicentrika u magħmula b'mod arbitrarju, evalwat it-trattament minn qabel b'LD ta' clopidogrel 600 mg kontra 300 mg f'kuntest ta' PCI urgħenti għal STEMI. Pazjenti rċevew LD ta' clopidogrel 600 mg (n = 103) jew LD ta' clopidogrel 300 mg (n = 98) qabel PCI, imbagħad ingħataw riċetta għal 75 mg/jum mill-ġurnata wara l-PCI għal sena. Pazjenti li rċevew LD ta' 600 mg ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fid-daqs tal-infart meta mqabbla ma' dawk li rċevew LD ta' 300 mg. Kien hemm inqas frekwenza ta' trombolizi fil-fluss MI ta' Grad < 3 wara PCI fl-LD ta' 600 mg (5.8% kontra 16.3%, p = 0.031), titjib fl-LVEF mal-ħruġ mill-isptar

($52.1 \pm 9.5\%$ kontra $48.8 \pm 11.3\%$, $p = 0.026$), u avvenimenti avversi kardiovaskulari maġġuri wara 30 ġurnata kienu inqas (5.8% kontra 15% , $p = 0.049$). Ma ġiet osservata ebda żieda fil-fsada u fil-komplikazzjonijiet fil-post fejn sar l-intervent (skopijiet finali sekondarji f'Jum 30).

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

Din il-prova ta' analiżi *post-hoc* saret biex tiġi evalwata jekk LD ta' 600 mg clopidogrel tiprovdix inibizzjoni aktar mgħaggla u akbar tal-attivazzjoni tal-plejtlits. L-analiżi eżaminat l-impatt ta' LD ta' 600 mg meta mqabbel ma' 300 mg fuq l-eżiġi kliniči wara 30 ġurnata f'3 311-il pazjent mill-prova prinċipali ($n = 1\,153$; grupp tal-LD ta' 300 mg; $n = 2\,158$; grupp tal-LD ta' 600 mg) qabel il-katetirizzazzjoni kardijaka segwit minn doża ta' 75 mg/jum għal ≥ 6 xhur wara l-ħruġ mill-isptar. Ir-riżultati wrew tnaqqis sinifikanti fir-rati mhux aġġustati ta' mortalità wara 30 ġurnata (1.9% kontra 3.1% , $p = 0.03$), infart mill-ġdid (1.3% kontra 2.3% , $p = 0.02$), u tromboži ķerta jew probabbli fl-istent (1.7% kontra 2.8% , $p = 0.04$) bl-LD ta' 600 mg mingħajr rati oħla ta' fsada. Permezz ta' analiżi multivarjabbli, LD ta' 600 mg kien indikatur indipendenti ta' rati aktar baxxi ta' avvenimenti kardijaċi avversi maġġuri wara 30 ġurnata (HR: 0.72 [95% CI: 0.53 – 0.98], $p = 0.04$). Ir-rata ta' fsada maġġuri (li mhix relatata ma' CABG) kienet ta' 6.1% fil-grupp tal-LD 600 mg u 9.4% fil-grupp tal-LD 300 mg ($p = 0.0005$). Ir-rata ta' fsada minuri kienet ta' 11.3% fil-grupp tal-LD 600 mg u 13.8% fil-grupp tal-LD 300 mg ($p = 0.03$).

It-Trattament fit-Tul (12-il xahar) b'Clopidogrel f'Pazjenti STEMI wara PCI

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

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

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

Din il-prova prospettiva, *open-label* u magħmulu b'mod arbitrarju saret fil-Korea biex jiġi evalwat jekk terapija doppja kontra l-plejtlits għal 6 xhur (DAPT- *dual antiplatelet therapy*) tkunx mhux inferjuri għal 12-il xahar ta' DAPT wara t-trapjant ta' stents li jerħu l-mediċina bil-mod. L-istudju inkluda 1 443 pazjent għaddejjin minn trapjant li b'mod arbitrarju ntgħażlu biex jircievu 6 xhur DAPT (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum għal 6 xhur u mbagħad ASA waħdu sa 12-il xahar) jew 12-il xahar DAPT (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum għal 12-il xahar). Ma ġiet osservata ebda differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' falliment tar-recipjent taħbi mira (magħmul minn mewt kardiovaskulari, MI jew re-vaskularizzazzjoni ta' recipjent taħbi mira) li kien l-iskop finali primarju bejn il-gruppi DAPT ta' 6 xhur u 12-il xahar (HR: 1.14 ; 95% CI: 0.70 – 1.86 ; $p = 0.60$). Barra minn hekk, l-istudju ma wera ebda differenza sinifikanti fl-iskop finali ta' sigurtà (magħmul minn mewt kardiovaskulari, MI, puplesja, tromboži fl-istent jew fsada maġġuri TIMI) bejn il-gruppi DAPT ta' 6 xhur u 12-il xahar (HR: 1.15 ; 95% CI: 0.64 – 2.06 ; $p = 0.64$). L-akbar riżultat ta' dan l-istudju kien li 6 xhur ta' DAPT ma kienx inferjuri għal 12-il xahar ta' DAPT fir-riskju ta' falliment tar-recipjent taħbi mira.

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

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-faži akuta f'ACS ġiet evalwata f'żewġ studji mħallsin mill-investigatur u magħmula b'mod arbitrarju (ISS investigator-sponsored studies -TOPIC u TROPICAL ACS – b'tagħrif dwar ir-riżultat kliniku).

Il-benefiċċju kliniku provdut bl-impedituri aktar qawwija ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji ewlenien tagħhom hu marbut ma' tnaqqis sinjifikanti f'każijiet iskemiċi rikorrenti (li jinkludu tromboži tal-istent akuta u sottoakuta (ST, stent thrombosis), infart mijokardjali (MI, myocardial infarction), u rivaskularizzazzjoni urġenti). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS kien osservat matul il-jiem inizjali wara l-bidu tat-trattament. B'kuntrast, analizi *post-hoc* wriet żidiet statistikament sinjifikanti fir-riskju ta' emorraġja bl-aktar impedituri qawwija ta' P2Y₁₂, li prinċipalment seħħi fil-faži ta' manteniment, wara l-ewwel xahar post-ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS kienu mfassla biex jiġi studjat kif wieħed jista' jilqqa' għal kazijiet ta' emorraġja waqt li tinżamm effikaċja.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute coronary syndrome – Iz-żmien ta' impediment bil-plejtlits wara Sindrome Koronarju Akut)

Din il-prova każwali, b'tikketta tingħaraf kienet tinkludu pazjenti b'ACS li kienu jeħteġu PCI. Pazjenti fuq l-aspirina u l-imblokkatur aktar qawwi P2Y₁₂ u mingħajr każ avvers wara xahar kienu assenjati biex jinjalbu fuq doża fissa ta' aspirina flimkien ma' clopidogrel (terapija ta' deskalazzjoni antiplejħlet doppja (DAPT, de-escalated dual antiplatelet therapy) jew jibqgħu għaddejjin bil-kors ta-mediċina tagħhom (DAPT mhux mibdul).

B'kollo, 645 minn 646 pazjent bi STEMI jew NSTEMI jew angina instabbi kienu analizzati (DAPT Deskalat (n=322); mhux mibdul DAPT (n=323)). Sussegwirsi għal sena waħda sar fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp deskalat ta' DAPT u 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mhux mibdul. Is-sussegwirsi medjan għaż-żewġ gruppi kien ta' 359 jum. Il-karatteristiċi tal-koorti studjati kienu simili fiż-żewġ gruppi.

L-eżitu prinċipali, li jinkludi fih mewt kardjovaskulari, puplesja, rivaskularizzazzjoni urġenti u emorraġja BARC (Bleeding Academic Research Consortium (Konsorċju dwar ir-Ričerka Akademika fuq Emorraġiji)) ≥ 2 f'sena wara ACS, seħħi fi 43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT deskalat u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp DAPT mhux mibdul ($p<0.01$). Id-differenza statistikament sinjifikanti kienet prinċipalment dovuta għal inqas kazijiet emorraġiċi, bl-ebda differenza rapportata f'punti ta' tmiem iskemiċi ($p=0.36$), filwaqt li emorraġja BARC ≥ 2 seħħet inqas frekwenti fil-grupp b'DAPT deskalat (4.0%) versu 14.9% fil-grupp DAPT mhux mibdul ($p<0.01$). Każijiet ta' emorraġja imfissra bħala BARC kollu seħħew fi 30 pazjent (9.3%) fil-grupp DAPT deskalat u f'76 pazjent (23.5%) fil-grupp DAPT mhux mibdul ($P<0.01$).

TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes – Provi ta' Rispons għal Impediment ta' Plejtlits fi Trattament Kroniku ta' Antiplejtlits f'Sindromi Koronarji Akuti)

Din il-prova każwali b'tikketta tingħaraf kienet tinkludi 2,610 pazjent b'bijomarker pozittiv għal ACS wara PCI b'success. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/j (jiem 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/j (jiem 0-7) imbagħad deskalati għal clopidogrel 75 mg/j (jiem 8-14)(n=1304), f'kombinazzjoni ma' ASA (< 100 mg/jum). F'Jum 14, sar l-ittestjar għall-funzjoni tal-plejtlits PFT, platlet function testing). Il-pazjenti fuq prasugrel biss tkomplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

Il-pazjenti deskalati kellhom testijiet ta' reattivitàa għolja ta' plejtlits (HPR, high platelet reactivity). Jekk HPR ≥ 46 unità, il-pazjenti kienu eskalati lura għal prasugrel 5 jew 10 mg/j għal 11.5 xhur; Jekk HPR < 46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/j għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-grupp ta' deskalazzjoni gwidata kellu pazjenti jew fuq prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqqħu fuq l-aspirina u ġew sussegwiti għal sena.

Il-punt ta' tmiem primarju (l-incidenza kombinata ta' mewt kardiovaskulari, MI, puplesija u grad ta' emorragija BARC ≥ 2 wara 12-il xahar) intlaħaq mingħajr ma wera inferjoritā. Hamsa u disghin pazjent (7%) fil-grupp ta' deskalazzjoni gwidata u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mingħajr inferjoritā=0.0004) kellhom każ. Id-deskalazzjoni ma rriżultatx f'riskju kombinat miżjud ta' kažijiet iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' deskalazzjoni vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux ta' inferjoritā= 0.0115), lanqas fil-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni ta' emorragija BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' deskalazzjoni versu 6% fil-grupp ta' kontroll (p=0.23)). L-incidenza kumulattiva tal-kažijiet kollha ta' emorragija (BARC klassi 1 sa 5) kienet ta' 9% (114-il każ) fil-grupp ta' deskalazzjoni gwidata versu 11% (137 każ) fil-grupp ta' kontroll (p=0.14).

Terapija b'Żewġ Medicini kontra l-Plejtlits (DAPT-Dual Antiplatelet Therapy) f'IS Akut Minuri jew riskju Moderat għal Gholi ta' TIA

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

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events-clopidogrel f'pazjenti f'riskju gholi b'avvenimenti cerebrovaskulari akuti li ma jinkapaċċitawx*)
Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo, *double-blinded*, multiċentrika u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 5,170 pazjent Ċiniż b'TIA akut (puntegg ABCD2 ≥ 4) jew bi puplesija akuta minuri (NIHSS ≤ 3). Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċevew ASA *open-label* fl-ewwel Ĝurnata (bid-doża tvarja minn 75 sa 300 mg, skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jagħmel it-trattament). Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp clopidogrel–ASA rċevew doża ta' kkargar ta' 300 mg ta' clopidogrel fl-ewwel Ĝurnata, segwita minn doża ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum mit-2 jum sa jum 90, u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 21. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula mal-grupp tal-ASA rċevew verżjoni ta' placebo ta' clopidogrel fl-ewwel jum sad-90 jum u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 90.

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

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

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

Ir-riżultat primarju t'effikaċċa tal-istudju kien it-total tal-avvenimenti iskemiċi maġġuri (IS, MI jew mewt minn avvenimenti vaskulari iskemiku) fid-90 Jum. Dan seħħ f'121 pazjent (5.0%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 160 pazjent (6.5%) li rċevew ASA waħdu (*HR*, 0.75; 95% *CI*, 0.59 sa 0.95; P = 0.02). Ir-riżultat sekondarju tal-istudju ta' IS seħħ f'112-il pazjent (4.6%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 155 pazjent (6.3%) li rċevew ASA

waħdu (HR , 0.72; 95% CI , 0.56 sa 0.92; $P = 0.01$). Ir-riżultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t'emorragija maġġuri seħħet f'23 mill-2,432 pazjent (0.9%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'10 mill-2,449 pazjent (0.4%) li rċevew ASA waħdu (HR , 2.32; 95% CI , 1.10 sa 4.87; $P = 0.02$). Emorragija minuri seħħet f'40 pazjent (1.6%) li rċevew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'13 (0.5%) li rċevew ASA waħdu (HR , 3.12; 95% CI , 1.67 sa 5.83; $P < 0.001$).

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taž-Żmien

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

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

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

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom ghallinqas fattur wieħed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba 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-mediċini kontra l-vitamina K kienet aktar efficjenti milli b'clopidogrel u ASA.

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

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħżula fil-programm ACTIVE kienu dawk li ppreżentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jidheri jew AF permanenti jew li fl-ahħar 6 xhur kellhom ghallinqas żewġ episodji ta' AF li tigi u tmur u li ghallinqas kellhom wieħed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ≥ 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-mediċini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bil-porzjon tal-hruġ mill-ventriklu tax-xellug $< 45\%$; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (marġni ta' 0-6).

Il-kriterji principali sabiex pazjent ikun eskluż kien mard minn ulċera peptika ddokumentata f'dawn l-ahħar 6 xhur; emorragija intracerebrali preċedenti; tromboċitopinja sinifikanti (ghadd tal-plejtlits $< 50 \times 10^9/l$); il-bżonn ta' clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal xi wieħed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebghin fil-mija (73%) tal-pazjenti li ġew irregjistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jieħdu l-VKA minħabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorġġ

tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonal), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jweġġgħu rashom jew xi riskju spċificu ta' fsada; għal 26% tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jieħu l-VKA.

Mill-pazjenti kollha, 41.8% kienu nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6% tal-pazjenti kellhom \geq 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 ewljeni (iż-żmien sakemm isseħħħ 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 plaċebo + ASA (tnaqqis relativ fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; p=0.013), l-iżjed minħabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħħew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievi clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievi plaċebo + ASA (tnaqqis relativ fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; p=0.00001).

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'doži li jibqgħu jogħlew u li sar f'86 tarbija tat-tweliż jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' tromboži (PICOLÒ), clopidogrel ġie evalwat f'doži konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-tweliż u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-tweliż biss. B'doža ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 μM ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/ġurnata ta' Clopidogrel Viatris.

F'studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-tweliż u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb konġenitali ċjanotiku u meħejnuna b'devjazzjoni kirurgika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) jew plaċebo (n=439) flimkien ma' terapija konkōmitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurgija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurgika ta' għajjnuna u l-ewwel għotja tal-prodott medicinali taħbi studju kien ta' 20 ġurnata. Madwar 88% tal-pazjenti rċevel fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, tromboži tad-devjazzjoni kirurgika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 ġurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] ghall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] ghall-grupp tal-plaċebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u plaċebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkomplija tal-istudju biex tīgi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurgika għada f'posta, irċevel clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjoni jiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkomplija fit-tul.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal ghall-idrolizi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkulazzjoni), u waħda bl-intervent ta' citokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat 1-ewwel f'metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal ghall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaqgħla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

Wara doža orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkettat fil-bniedem, bejn wieħed u ieħor 50% kien mneħħi fl-urina u bejn wieħed u ieħor 46% ħareg fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dožagg. Wara doža orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-half-life bejn wieħed u ieħor ta' 6 sīgħat. Il-half-life tat-tnejħħija tal-metabolita prinċipali cirkolanti kien 8 sīgħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

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

Studju tat-tip *crossover* f' 40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wieħed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaqgħel, estensiv, intermedju u dghajjef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wieħed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanziali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaqgħla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbha ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dghajfa b'IPA medja (5 μM ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dghajfa rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dghajfa li rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-ohra ta' CYP2C19 li rċevew is-sistema ta' dožagg ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dožagg adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma' għietx stabbilita fi provi kliniči.

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

L-influwenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniči f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma ġietx evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta'analizijiet retrospettivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2,721), CHARISMA (n=2,428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1,477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imħallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dghajfa kellhom rata ogħla ta' avvenimenti kardjavaskulari (mewt, infart mijokardijaku u puplesija) jew tromboži minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

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

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 (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min) l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejlets indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil tal-fsada kien simili għal dak osservat f'persuni f'saħħithom li kien 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 ijjem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaż-żewġ grupperi.

Razza

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

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

Waqt studji mhux kliniči fil-firien u l-babwini, l-iktar effetti li kienu osservati b'mod frekwenti kienu bidliet fil-fwied. Dawn seħħew f'doži li jirrappreżentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li ġiet osservata fil-bnedmin li nghataw doža klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma ġiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doža terapewтика.

F'doži għolja ħafna, ġiet irrappurtata tollerabilità baxxa fiż-żaqqa (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

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

Clopidogrel ma ntweru 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 farmakokinetici specifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza originali jew il-metaboliti tagħha joħorgu fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġi esklużi effett dirett (ftit tossiċità), jew effett indirett (ma jintigħemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba:

Hydroxypropylcellulose (E463)
Mannitol (E421)
Crospovidone (type A)
Aċidu citriku, monoidrat
Macrogol 6000
Microcrystalline cellulose
Aċidu steariku
Sodium Stearyl Fumarate

Il-kisja:

Hypromellose (E464)
Lattożju monoidrat
Triacetin (E1518)
Dijossidu tat-titanju (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżeen f'temperatura taħbi 25 °C.

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

Folji ta' fojl tal-aluminju abjad PVC/PE/PVDC.
Pakketti ta' 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (unità ta' doža), 50, 50 x 1 (unità ta' doža), 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet specjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet lokali.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/09/568/001 Kartuna ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/002 Kartuna ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/003 Kartuna ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/004 Kartuna ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/005 Kartuna ta' 50 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/006 Kartuna ta' 56 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/007 Kartuna ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/008 Kartuna ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/009 Kartuna ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/09/568/019 Kartuna ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu
EU/1/09/568/020 Kartuna ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PA/ALL/PVC/Alu

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16.10.2009

Data tal-aħħar tiġid: 18.09.2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL- PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŽITI OHRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Il-Grecja

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Il-Grecja

Il-fuljett stampat tal-pakkett tal-prodott mediciñali għandu jsemmi l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabli għar-rilaxx tal-kunsinna li tkun.

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

Prodott mediciñali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediciñi.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDICIÑALI

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

Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI TAL-PVC/PE/PVDC/ALUMINJU****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Clopidogrel Viatris 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fiha wkoll: lattożju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

7-il pillola miksija b'rita
14 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
30 x 1 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Aħżeen f' temperatura taħt 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERČ

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel Viatris 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}

SN: {numru}

NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksijsa b'rita
clopidogrel

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju li jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel Viatris u għalxiex jintuża

Clopidogrel Viatris fih clopidogrel u jifforna parti minn grupp ta' mediċini msejħa prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Il-plejtlets huma strutturi ċkejkin fid-demm li jingħaqdu flimkien matul it-taghqd tad-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah tromboži).

Clopidogrel Viatris jittieħed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep tad-demm (trombi) jifformaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotici (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Clopidogrel Viatris biex inaqqas ir-riskju ta' ċapep tad-demm u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala ateroskleroži), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew kellek uġiġi sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għat-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl-arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti tista' wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna mediciċini u li tintuża biex ittaff l-uġiġi u tniżżeż id-deni kif ukoll biex tippreveni li jifformaw ċapep ta' demm).
- Kellek sintomi ta' puplesija li jgħaddu f'perijodu qasir ta' żmien (magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija iskemika li kienet ħafffa fis-severità tagħha. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek il-qalb li qiegħda thabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tisseqja 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tieħu mediċini magħrufa bħala 'antikoagulant orali' (mediċini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jħallux li jifformaw ċapep ġoddha tad-demm u ma jħallux capep tad-demm li digħi fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulant orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-teħid flimkien ta' Clopidogrel Viatris u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Viatris u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tieħu 'l-antikoagulant orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Clopidogrel Viatris

Tiħux Clopidogrel Viatris:

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis- sezzjoni 6);
- Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ;
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk tahseb li xi waħda minn dawn tghodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Clopidogrel Viatris.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Clopidogrel Viatris:

Qabel ma tieħu din il-mediċina, ikkonsulta lit-tabib tiegħek

- jekk għandek riskju ta' fsada bħal
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - disturb tad-demm li jagħmlek suġġett għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogji ta' għismek).
 - korriement gravi reċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-ahħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm farterja f'moħħok (puplesija iskemika).
- jekk tbat minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allerġija jew reazzjoni għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorragħja fil-moħħ li ma kinitx minħabba xi trawma.

Waqt li qiegħed/qiegħda tieħu Clopidogrel Viatris:

- Għandek tħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Għandek ukoll tħid lit-tabib tiegħek minnufiħ jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbengil taħt il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irraq, flimkien ma' jew mingħajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- Jekk taqta' x'imkien jew twiegħha', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħi u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għażi tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufiħ (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demm.

Tfal u adolexxenti

Tagħix din il-mediċina lit-tfal għax ma taħdimx.

Mediċini oħra u Clopidogrel Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini oħra jistgħu jeftettwaw l-użu ta' Clopidogrel Viatris u vice-versa.

Għandek spċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tieħu

- mediciċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, mediciċini użati biex iraqqu d-demm,
 - o mediciċina anti-infjammatorja li mhixx sterjde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogħi,,
 - o l-eparina jew xi mediciċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
 - o ticlopidine, jew sustanzi oħra kontra l-plejtlits,
 - o inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediciċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
 - o rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediciċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediciċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, jew mediciċini oħra antiretroviral għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- carbamazepine, mediciċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediciċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediciċina għat-trattament tad-dījabete,
- paclitaxel, mediciċina għat-trattament tal-kancer,
- opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġħ sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqs il-livell tiegħek ta' kolesterol).

Jekk hassejt uġiġħ qawwi f'sidrek (angina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija iskemika ġafif fis-severità tagħha, jista' jingħatalek Clopidogrel Viatris flimkien ma' acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna mediciċini użati biex itaffu l-uġiġħ u jnaqqsu d-den. L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux joħloq problema, iżda l-użu fit-tul f'ċirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel Viatris ma' ikel u xorb

Clopidogrel Viatris jista' jittieħed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddiġħ

Huwa preferibbli li ma tihux din il-mediciċina waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tieħu Clopidogrel Viatris, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispiżjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Clopidogrel Viatris, għarraf minnufiħ lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux clopidrogrel waqt it-tqala.

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

Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda taħseb biex treddha', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediciċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediciċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel Viatris fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal certi tipi ta' zokkor (eż. lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medicinali.

Clopidogrel Viatris fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel Viatris

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

Id-doża rakkomandata, li tinkludi pazjenti b'kondizzjoni msejjha ‘fibrillazzjoni atrijali’ (batuta tal-qalb irregolari), hi pillola waħda ta’ 75 mg ta’ Clopidogrel Viatris kuljum li trid tittieħed mill-ħalq bi jew mingħajr ikel, u fl-istess ħin kuljum.

Jekk kellek uġiġi sever f'sidrek (angina instabbi jew attakk tal-qalb), it-tabib jista’ jagħtik 300 mg jew 600 mg ta’ –Clopidogrel Viatris (4 jew 8 pilloli ta’ 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta’ pillola waħda ta’ 75 mg –Clopidogrel Viatris kuljum kif deskrirt fuq.

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

Għandek tieħu Clopidogrel Viatris sakemm it-tabib jibqa’ jaġħmillek ir-riċetta.

Jekk tieħu Clopidogrel Viatris aktar milli suppose

Għarraf lit-tabib jew mur fl-dipartiment tal-emergenza ta’ l-eqreb sptar minħabba r-riskju ogħla ta’ fsada.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel Viatris

Jekk tinsa tieħu xi doža ta’ Clopidogrel Viatris, iż-żepp tiftakar fit-12-il siegħha ta’ wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel Viatris għal aktar minn 12-il siegħha, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. Tiħux doža doppja biex tagħmel tajjeb għall pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Clopidogrel Viatris

Twaqqafx il-kura mingħajr ma jghidlik it-tabib tiegħek. Informa lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel twaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

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

L-iżjed effett komuni rrappurtat bi Clopidogrel Viatris hija l-fsada. Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfaraġ, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' kažijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-ġħajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbat minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tieħu Clopidogrel Viatris

Jekk taqta' xi mkien minn ġismek jew tkorri, aktarxi li d-demm idum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa marbut mal-mod kif qiegħda taħdem il-mediċina tiegħek billi timpedixxi li jiffurmaw ċapep tad-demm. Għall-qtugħ u korrimenti żgħar eż-ż-żgħad. Meta taqta' xi mkien minn ġismek jew meta tqaxxar, dan ma għandux iqajjem thassib. Madankollu, jekk tinsak inkwetaw bil-fsada tiegħek, għandek tikkuntattja mill-ewwel lit-tabib tiegħek (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u prekawzjonijiet’).

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

Dijarrea, uġiġi addominali, indiġestjoni jew qrusa tal-istonku.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

Uġiġi ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, nawżea, stitikezza, gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnemnim u tirżiħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

Vertigo, sdieri akbar fl-irġiel.

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

suffejra, uġiġi addominali severi bi jew mingħajr uġiġi fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tieħu n-nifs assoċjati ma' tharħir; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (pereżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin), nefha fil-ħalq, nfafet fuq il-ġilda; allergiji fuq il-ġilda; uġiġi fil-ħalq (stomatite) tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġiġi tal-ġħadam; uġiġi muskolari, tibdil fit-togħhma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

Effetti sekondarji b'frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'uġiġi fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' zokkor baxx fid-demm.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jidentifika bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demm jew tal-awrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen Clopidogrel Viatris

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u fuq il-folja, wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżeen f'temperatura taħt 25 °C. Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi sinjali visibili ta' deterjorament.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel Viatris

Is-sustanza attiva hija clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala besilat [besilate]).

L-ingredjenti l-oħra huma (ara sezzjoni 2 ‘Clopidogrel Viatris fih il-lactose’):

- Qalba tal-pillola: idrossipropilcelluloża (E463), mannitol (E421), crospovidone (type A), aċidu citriku monoidrat, cellulosa mikrokristallina, macrogol 6000, aċidu steariku, sodium stearyl fumarate
- Rita tal-pillola: lactose monohydrate (iz-zokkor li jinsab fil-ħalib), hypromellose (E464), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172) u titanium dioxide (E171),

Kif jidher Clopidogrel Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Clopidogrel Viatris 75 mg huma roža, tondi, konvessi miż-żewġ naħat.

Huma fornuti fi:

- folji tal-PVC/PE/PVDC/Alu ppakkjati f'kartuni li fihom 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (unità ta' doża) 50, 50 x 1 (unità ta' doża), 56, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:

Id-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

l-Manifatturi:

Pharmathen S.A.,

6 Dervenakion

15351 Pallini Attiki

Il-Greċċja

Pharmathen International S.A

Industrial Park Sapas

Rodopi Prefecture, Block No 5

Rodopi 69300

Il-Greċċja

Għal kull tagħrif dwar din il- medicina, jekk jogħġibok, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatris Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Kύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar fi {XX/SSSS}.

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