

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel Zentiva 75 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (b'hala hydrogen sulphate).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' lactose u 3.3 mg ta' castor oil idroġenat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Roża, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, b'«75» imnaqqax fuq naħa waħda u «1171» imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel huwa indikat f':

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

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

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

- Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA punteġġ (ABCD² ≥ 4) jew ta' IS minuri (NIHSS² ≤ 3) fi żmien 24 siegħa mill-avveniment jew ta' TIA jew ta' IS.

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

¹ Età, Pressjoni tad-demm, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Adulti u anzjani

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

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (anġina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbada b'doża waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg jew 600 mg. Doża qawwija tal-bidu ta' 600 mg tista' tiġi 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 dożi oġhla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:
 - Għal pazjenti ittrattati bil-mediċini u eligibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbada wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età clopidogrel għandu jinbada mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbada mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jifjaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).
 - Meta ikun hemm l-intenzjoni li jsir intervent koronarju perkutanju (PCI - *percutaneous coronary intervention*):
 - Clopidogrel għandu jinbada b'doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti li jsirilhom PCI primarju u f'pazjenti li jsirilhom PCI iktar minn 24 siegħa wara li jirċievu terapija fibrinolitika. F'pazjenti ta' età ta' ≥ 75 sena, id-doża ta' kkargar ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
 - Id-doża ta' kkargar ta' Clopidogrel ta' 300 mg għandha tingħata lil pazjenti li jkun se jsirilhom PCI fi żmien 24 siegħa wara li jirċievu terapija fibrinolitika.

It-trattament bi Clopidogrel għandu jitkompla b'75 mg darba kuljum b'ASA ta' 75 mg – 100 mg kuljum. Għandha tinbada terapija kombinata malajr kemm jista' jkun wara li s-sintomi jibdeu u titkompla għal sa 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 punteġġ (ABCD2 ≥ 4) jew IS minuri (NIHSS ≤ 3) għandhom jingħataw doża 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 jinbada fi żmien 24 siegħa mill-avveniment u jitkompla għal 21 ġurnata segwita minn terapija b'medicina waħda kontra l-plejtlits.

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

Jekk tintesa doża:

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Sindromu koronarju akut bis-segment mhux ST elevat (anġina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q):

- Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti li għandhom età ta' <75 sena meta jkun maħsub li jsirilhom intervent koronarju perkutanju (ara sezzjoni 4.4).

Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:

- Għal pazjenti ttrattati bil-medicini u eligibbli għat-terapija trombolitika/fibrinolitika: f'pazjenti li għandhom iktar minn 75 sena clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doża ta' kkargar.

Għal pazjenti li jsirilhom PCI primarju u f'pazjenti li jsirilhom PCI iktar minn 24 siegħa wara li jirċievu terapija fibrinolitika:

- F'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena d-doża ta' kkargar ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorraġija fil-kranju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkun qegħ jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew medicini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwijin ta' CYP2C19 jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraġija, it-terapija tripla ta' kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta' puplesija f'pazjenti b'puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

Minhabba t-tagħrif kliniku limitat f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena b'PCI għal STEMI, u r-riskju miżjud ta' dmija, l-użu ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel ta' 600 mg għandu jiġi kkunsidrat biss wara evalwazzjoni individwali mit-tabib tar-riskju ta' dmija tal-pazjent.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet irrapurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliewi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kundizzjoni 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' żieda fil-Partial Thromboplastin Time attiv (aPTT) bi fsada jew mingħajr, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akwiżita. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermati ta' emofilja akwiżita għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija iskemika reċenti

Fil-bidu tat-terapija

- F'pazjenti b'IS akut minuri jew b'riskju moderat għal għoli ta' TIA, it-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits (clopidogrel u ASA) għandha tinbeda mhux aktar tard minn 24 siegħa minn meta l-avveniment ikun beda.
- M'hemm ebda tagħrif fir-rigward tal-benefiċċju-riskju għal terminu qasir ta' terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits f'IS akut jew f'pazjenti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA b'passat mediku ta' emorraġġja intrakranjali (li mhijiex trawmatika).
- F'pazjenti b'IS li mhijiex minuri, il-monoterapija b'clopidogrel għandha tinbeda biss wara 7 ijiem mill-avveniment.

Pazjenti b'IS li mhijiex minuri (NIHSS >4)

Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, l-użu tat-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.1).

IS minuri reċenti jew riskju moderat għal għoli ta' TIA f'pazjenti li għalihom l-intervent huwa indikat jew ippjanat

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

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

L-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' CYP2C19 huma mistennija li jwasslu għal żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 għandu jigi skoraġġut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Eċċipjenti

Clopidogrel Zentiva fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża dardir u dijarrea

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

Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-ħalq

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

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

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

Acetylsalicylic acid (ASA)

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

Heparin

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

Trombolitiċi

Is-sigurta' tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humex u heparins għet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs

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

SSRIs

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

Terapija ohra meħuda fl-istess ħin

Stimulaturi ta' CYP2C19

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

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal zieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal zieda fl-inibizzjoni tal-plejtllets, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulaturi qawwija ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

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

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

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

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

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

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

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

Terapija antiretrovirali (ART-anti-retroviral therapy) msahħa

Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapija antiretrovirali msahħin huma f'riskju oghla ta' avvenimenti vaskulari.

Ġie muri tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir jew b'cobicistat. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex ċara, kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħa b'ritonavir, li reġgħu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. L-inibizzjoni medja tal-plejtlits tista' tiġi mnaqqsa bl-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u ritonavir. Għalhekk, l-użu flimkien ta' clopidogrel u terapija b'ART msahħa m'għandhomx jiġu inkoraġġiti.

Prodotti mediċinali oħrajn

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

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8

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

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-

pazjenti li jkollhom mard tat-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li dahlu fi studji klinici bi clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers, ACEI, antagonisti tal-kalcju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettici, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

Rosuvastatin

Ġie 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 treddigh

Tqala

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

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider..Bħala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jitkompla waqt il-kura b' Clopidogrel Zentiva.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn fuq il-hila 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 klinici, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taħt. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji klinici, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

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

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

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi fi fsada magġuri b'clopidogrel miżjud ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem ta' qabel l-operazzjoni ta' trapjant ta'

bajpass, ir-rata ta' avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma' ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma' ASA.

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

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

F'ACTIVE-A, ir-rata ta' fsada qawwija kienet ikbar fil-grupp clopidogrel + ASA milli fil-grupp placebo + ASA (6.7 % kontra 4.3 %). Fiż-żewġ gruppi, l-aktar fsada qawwija nstabt barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp placebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastro-intestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal għall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp placebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorraġika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

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

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluża newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, emofilja A akwizita, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel*

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), angjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skeltrali u tat-tessut konnettiv				Fsada muskolu-skeltrali (emartroži), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ġhadd tan-newtrofili jonqos, l-ġhadd tal-plejtlits jonqos		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għal żieda fil-ħin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi

osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlets jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets eskl. heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa pro-medicina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlits P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irreversibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja 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 stimolata minn agonisti oħra barra ADP tiġi 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 polimorfiċi jew suġġetti għall-inibizzjoni minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Dożi repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan żied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-hin tad-dmija reġġu marru bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, ġeneralment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemici ġodda (infart mijokardijaku ta' l-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi ta' l-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 għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem m'uriet 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 minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7%; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3%; CI: minn -5.7 sa 18.7 [$p=0.258$]). F'pazjenti li ddaħħlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0%; CI: minn -22.5 sa 11.7 [$p=0.639$]). Barra minn hekk, l-analizi tas-sottogrupp skond l-eta' ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤ 75 sena.

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

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġ fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardjaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oġġla 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 terapija oħra standard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess hin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraff 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 anġoplastija koronarja transluminali perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta' tmiem), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompli r-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, $p=0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerġġhu jiddaħħlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analizi primarja. Partikularment, f'analizi *post-hoc* f' 2172 pazjent (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma' plaċebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrissondi għall-kura). Barra dan, il-

profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

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

Infart Mijokardijaku bl-ST segment elevat

F'pazjenti b'MI akut bl-ST segment elevat (STEMI), is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'2 studji *randomised*, ikkontrollati bil-plaċebo, u *double-blind*, CLARITY, analiżi ta' sottogrupp prospettiva 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 ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwiya inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1752) jew il-plaċebo (n=1739), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwiya inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħħari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aŋgiogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aŋgiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aŋgiografija, l-punt primarju u aħħari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% inibituri ta' ACE u 63% statins.

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

L-analiżi ta' sottogrupp CLARITY PCI involviet 1,863 pazjent bi STEMI li sarilhom PCI. Pazjenti li rċevew doża ta' kkargar (LD – *loading dose*) ta' 300 mg ta' clopidogrel (n=933) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI mqabbla ma' dawk li rċevew plaċebo (n=930) (3.6% bi trattament minn qabel bi clopidogrel kontra 6.2% bi plaċebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; p=0.008). Il-pazjenti li rċevew LD ta' 300 mg ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija fit-30 jum wara PCI mqabbla ma' dawk li rċevew plaċebo (7.5% bi trattament minn qabel bi clopidogrel kontra 12.0% bi plaċebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; p=0.001).

Madankollu, dan il-punt finali kompost meta evalwat fil-popolazzjoni globali tal-istudju CLARITY kien statistikament sinifikanti bħala punt finali sekondarju. Ebda differenza sinifikanti ma kienet osservata fir-rati ta' dmija maġġuri jew minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% bit-trattament minn qabel bi clopidogrel kontra 1.9% bi plaċebo, p>0.99). Is-sejbiet ta' din l-analiżi jappoġġjaw l-użu bikri ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel fi STEMI u l-istrategija ta' trattament minn qabel ta' rutina bi clopidogrel f'pazjenti li jsirilhom PCI.

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

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

Doża ta' Kkargar ta' Clopidogrel ta' 600 mg f'Pazjenti b'Sindromu Koronarju Akut li Jsir ilhom PCI

CURRENT-OASIS-7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes - Użu tad-Doża Ottimali ta' Clopidogrel u Aspirina għat-Tnaqqis ta' Avvenimenti Rikorrenti - Is-Seba' Organizzazzjoni għall-Evalwazzjoni ta' Strateġiji f'Sindromi Iskemiċi)

Din il-prova fattorjali *randomized* kienet tinkludi 25,086 individwu b'sindromu koronarju akut (ACS - *acute coronary syndrome*) maħsuba għal PCI bikri. Il-pazjenti kienu *randomised* biex jirċievu jew doża doppja (600 mg f'Jum 1, segwiti minn 150 mg f'Jiem 2–7, u wara 75 mg kuljum) kontra doża standard (300 mg f'Jum 1 u wara 75 mg kuljum) ta' clopidogrel, u doża għolja (300–325 mg kuljum) kontra doża baxxa (75–100 mg kuljum) ASA. L-24,835 pazjent b'ACS reġistrati saritilhom anġjografija koronarja u 17,263 irċewew PCI. Fost is-17,263 pazjent li rċewew trattament b'PCI, meta mqabbla mad-doża standard, id-doża doppja ta' clopidogrel naqset ir-rata tal-punt finali primarju (3.9% vs 4.5% tal-HR aġġustat= 0.86, 95% CI 0.74-0.99, $p=0.039$) u naqset b'mod sinifikanti t-trombożi minn stent (1.6% vs 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55-0.85; $p=0.001$). Dmija maġġuri kienet iktar komuni bid-doża doppja milli bid-doża standard ta' clopidogrel (1.6% vs 1.1%, HR=1.41, 95% CI 1.09-1.83, $p=0.009$). F'din il-prova, id-doża ta' kkargar ta' clopidogrel ta' 600 mg uriet effiċjenza konsistenti f'pazjenti li kellhom età ta' ≥ 75 sena u pazjenti li kellhom età ta' < 75 sena.

ARMYDA-6 MI (The Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty - Myocardial Infarction - It-terapija bl-Antiplejtlits għat-Tnaqqis ta' Hsara Mijokardijaka waqt Anġjoplastija – Infart Mijokardijaku)

Din il-prova multicentrika, internazzjonali, *randomized* u prospettiva evalwat it-trattament minn qabel b'LD ta' clopidogrel ta' 600 mg kontra 300 mg fl-ambjent ta' PCI urgenti għal STEMI. Il-pazjenti rċewew LD ta' clopidogrel ta' 600 mg ($n=103$) jew ta' clopidogrel ta' 300 mg ($n=98$) qabel il-PCI, u wara ġew preskritti 75 mg/jum mill-jum wara l-PCI għal sa sena. Pazjenti li rċewew LD ta' clopidogrel ta' 600 mg kellhom tnaqqis sinifikanti fid-daqs tal-infart imqabbla ma' dawkl li rċewew LD ta' 300 mg. Kien hemm trombolizi inqas frekwenti fil-fluss tal-MI ta' Grad < 3 wara PCI fl-LD ta' 600 mg (5.8% kontra 16.3%, $p=0.031$), LVEF imtejba mal-ħruġ mill-isptar ($52.1 \pm 9.5\%$ kontra $48.8 \pm 11.3\%$, $p=0.026$), u inqas avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri fuq 30 jum (5.8% kontra 15%, $p=0.049$). Ebda zieda fi dmija jew kumplikazzjonijiet fis-sit tad-dhul ma kienu osservati (punti finali sekondarji f'Jum 30).

HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction - Armonizzazzjoni tal-Eżiti bir-Rivaskularizzazzjoni u Stents f'Infart Mijokardijaku Akut)

Din il-prova ta' analiżi *post-hoc* twettqet biex jiġi evalwat jekk LD ta' 600 mg ta' clopidogrel tipprovdi inibizzjoni ikbar u iktar mghagħla tal-attivazzjoni tal-plejtlits. L-analiżi eżaminat l-impatt ta' LD ta' 600 mg imqabbla ma' 300 mg fuq eżiti klinici fuq 30 jum fi 3,311-il pazjent mill-prova ewlenija ($n=1,153$; grupp ta' LD ta' 300 mg; $n=2,158$; grupp ta' LD ta' 600 mg) qabel kateterizzazzjoni kardijaka segwita minn doża ta' 75 mg/jum għal ≥ 6 xhur wara li ħarġu mill-isptar. Ir-riżultati wrew rati ta' mortalità mhux aġġustati fuq 30 jum (1.9% kontra 3.1%, $p=0.03$), infart mill-ġdid (1.3% kontra 2.3%, $p=0.02$), u trombożi mill-istent definittiva jew probabbli (1.7% kontra 2.8%, $p=0.04$) iktar baxxi b'mod sinifikanti bl-LD ta' 600 mg mingħajr rati ta' dmija oghla. Permezz ta' analiżi multivarjabbli, LD ta' 600 mg kienet predikatur indipendenti ta' rati iktar baxxi ta' avvenimenti kardijaci maġġuri fuq 30 jum (HR: 0.72 [95% CI: 0.53–0.98], $p=0.04$). Ir-rata ta' dmija maġġuri (mhux relatata ma' CABG) kienet 6.1% fil-grupp tal-LD ta' 600 mg u 9.4% fil-grupp tal-LD ta' 300 mg ($p=0.0005$). Ir-rata ta' dmija minuri kienet ta' 11.3% fil-grupp tal-LD ta' 600 mg u 13.8% fil-grupp tal-LD ta' 300 mg ($p=0.03$).

Trattament fit-Tul (12-il Xahar) bi Clopidogrel f'Pazjenti bi STEMI wara PCI

CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation - Clopidogrel għat-Tnaqqis ta' Avvenimenti Avversi Waqt Osservazzjoni)

Din il-prova *randomized, double-blind*, u kkontrollata bi placebo twettqet fl-Istati Uniti u l-Kanada biex tevalwa l-benefiċċju ta' trattament fit-tul (12-il xahar) bi clopidogrel wara PCI. Kien hemm 2,116-il pazjent *randomized* biex jirċievu LD ta' 300 mg ta' clopidogrel (n=1,053) jew placebo (n=1,063) 3 sa 24 siegħa wara PCI. Il-pazjenti kollha rċevew ukoll 325 mg ta' aspirina. Wara dan, il-pazjenti kollha rċevew clopidogrel 75 mg/jum sa Jum 28 fiż-żewġ gruppi. Minn Jum 29 għal sa 12-il xahar, il-pazjenti fil-grupp ta' clopidogrel irċevew 75 mg/jum u fil-grupp ta' kontroll irċevew placebo. Iż-żewġ gruppi rċevew ASA matul l-istudju (81 sa 325 mg/jum). Fl-ewwel sena, kien osservat tnaqqis sinifikanti fir-riskju kombinat ta' mewt, MI jew puplesija bi clopidogrel (tnaqqis relattiv ta' 26.9%, 95% CI: 3.9%-44.4%; p=0.02; tnaqqis assolut ta' 3%) imqabbel ma' placebo. Ma kienet osservata l-ebda zieda sinifikanti fir-rata ta' dmija maġġuri (8.8% bi clopidogrel kontra 6.7% bi placebo, p=0.07) jew dmija minuri (5.3% bi clopidogrel kontra 5.6% bi placebo, p=0.84) fl-ewwel sena. Is-sejba maġġuri ta' dan l-istudju hija li l-kontinwazzjoni ta' clopidogrel u ASA għal tal-inqas sena twassal għal tnaqqis statistikament u klinikament sinifikanti f'avvenimenti trombotiċi maġġuri.

EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting - Effikaċja ta' Xience/Promus Kontra Cypher għat-Tnaqqis tat-Telf Tard wara Proċedura ta' Stent)

Din il-prova prospettiva, *open-label* u *randomized* twettqet fil-Korea biex tevalwa jekk terapija kontra l-plejtlits doppja (DAPT - *dual antiplatelet therapy*) ta' 6 xhur tkunx mhux inferjuri għal DAPT ta' 12-il xahar wara l-impjantazzjoni ta' stents għall-elużjoni tal-mediċina. L-istudju kien jinkludi 1,443 pazjent li kellhom impjantazzjoni li kienu *randomized* biex jirċievu DAPT għal 6 xhur (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum għal 6 xhur u wara ASA waħdu għal sa 12-il xahar) jew DAPT għal 12-il xahar (ASA 100–200 mg/jum flimkien ma' clopidogrel 75 mg/jum għal 12-il xahar). Ebda differenza sinifikanti ma kienet osservata fl-inċidenza ta' falliment ta' arterja fil-mira (kompost ta' mewt kardijaku, MI jew rivaskularizzazzjoni ta' arterji fil-mira) li kien il-punt finali primarju bejn il-gruppi ta' DAPT ta' 6 xhur u ta' 12-il xahar (HR: 1.14; 95% CI: 0.70 1.86; p=0.60). Barra minn hekk, l-istudju ma wera l-ebda differenza sinifikanti fil-punt finali tas-sigurtà (kompost ta' mewt, MI, puplesija, trombożi minn stent jew dmija maġġuri minn TIMI) bejn il-gruppi tad-DAPT ta' 6 xhur u ta' 12-il xahar (HR: 1.15; 95% CI: 0.64-2.06; p=0.64). Is-sejba maġġuri ta' dan l-istudju kienet li DAPT ta' 6 xhur ma kinitx inferjuri għal DAPT ta' 12-il xahar fir-riskju ta' falliment tal-arterja fil-mira.

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f'Sindromu Koronarju Akut

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-riċettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-fażi akuta f'Sindromu Koronarju Akut (ACS- *acute coronary syndrome*) giet evalwata f'żewġ studji mhallsin mill-investigatur u magħmula b'mod arbitrarju (ISS *investigator-sponsored studies* -TOPIC u TROPICAL-ACS – b'taġhrif dwar ir-riżultat kliniku.

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemiċi rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minhabba stent (ST- *stent thrombosis*), infart mijokardijaku (MI *myocardial infarction*), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS giet osservata fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* wera żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li sehhew l-aktar fil-fażi ta' manteniment, wara l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL-ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqsu dawn l'avvenimenti ta' fsada waqt li tinzamm l-effikaċja.

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

Din il-prova *open-label* u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta' intervent koronarju perkutaneju (PCI - *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħżula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtlits

permezz ta' żewġ sustanzi (DAPT -*de-escalated dual antiplatelet therapy*)) jew ikompli l-iskeda ta' dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'Infart Mijokardijaku b'elevazzjoni tal-ST (STEMI *ST-elevation-MI*) jew Infart Mijokardijaku mingħajr elevazzjoni tal-ST (NSTEMI-*non-ST-elevation-MI*) jew angina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

Ir-riżultat primarju, tahlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 f'sena wara ACS, sehh f'43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil ($p < 0.01$). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-iżjed minhabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma giet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemiċi ($p = 0.36$), waqt li BARC ≥ 2 episodji ta' fsada sehh b'mod anqas frekwenti fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (4.0%) kontra 14.9% fil-grupp DAPT ta' mingħajr bidla ($p < 0.01$). Avvenimenti ta' fsada definiti bħala kollha BARC sehhew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil ($p < 0.01$).

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

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

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

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

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

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

CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events - clopidogrel f'pazjenti f'riskju għoli b'avvenimenti ċerebrovaskulari akuti li ma jinkapaċitawx)

Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo, *double-blinded*, multiċentrika u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi 5,170 pazjent Ċiniż b'TIA akut (punteġġ ABCD2 ≥ 4) jew bi puplesija akuta minuri (NIHSS ≤ 3). Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċewew ASA *open-label* fl-ewwel ġurnata (bid-doża tvarja minn 75 sa 300 mg, skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jagħmel it-trattament). Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula mal-grupp clopidogrel-ASA rċewew doża ta' kkargar ta' 300 mg ta' clopidogrel fl-ewwel ġurnata, segwita minn doża ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum mit-2 jum sa jum 90, u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 21. Pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula mal-grupp tal-ASA rċewew verżjoni ta' placebo ta' clopidogrel fl-ewwel jum sad-90 jum u ASA f'doża ta' 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 90.

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

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

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

Ir-riżultat primarju t'effikaċja tal-istudju kien it-total tal-avvenimenti iskemiċi maġġuri (IS, MI jew mewt minn avveniment vaskulari iskemiku) fid-90 jum. Dan seħħ f'121 pazjent (5.0%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 160 pazjent (6.5%) li rċewew ASA waħdu (HR, 0.75; 95% CI, 0.59 sa 0.95; $P = 0.02$). Ir-riżultat sekondarju tal-istudju ta' IS seħħ f'112-il pazjent (4.6%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA meta mqabbel ma' 155 pazjent (6.3%) li rċewew ASA waħdu (HR, 0.72; 95% CI, 0.56 sa 0.92; $P = 0.01$). Ir-riżultat primarju ta' sigurtà tal-istudju t'emorraġija maġġuri seħħet f'23 mill-2,432 pazjent (0.9%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'10 mill-2,449 pazjent (0.4%) li rċewew ASA waħdu (HR, 2.32; 95% CI, 1.10 sa 4.87; $P = 0.02$). Emorraġija minuri seħħet f'40 pazjent (1.6%) li rċewew clopidogrel flimkien ma' ASA u f'13 (0.5%) li rċewew ASA waħdu (HR, 3.12; 95% CI, 1.67 sa 5.83; $P < 0.001$).

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taż-Żmien

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

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

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

Fibrillazzjoni atrijali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atrijali (AF) li kellhom għallinqas fattur wiehed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' reġstrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kapaċi jirċievu t-terapija ta' kontra l-vitamina K (VKA) (bħal warfarin). L-istudju ACTIVE-A kellu pazjenti li ma setgħux jirċievu t-terapija VKA jew għax ma kienx possibbli jew għax ma riedux jirċievu l-kura.

L-istudju ACTIVE-W wera li l-kura bil-medicini kontra l-vitamina K kienet aktar effiċjenti milli b'clopidogrel u ASA.

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

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

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

Tlieta u sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapaċità li joqgħodu għall-monitorgġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jwegġgħu rashom jew xi riskju speċifiku ta' fsada; għal 26 % tal-pazjenti, id-deċiżjoni tat-tobba kienet bbażata fuq il-fatt li l-pazjent ma riedx jiehu l-VKA.

Mill-pazjenti kollha, 41.8 % kienu nisa. L-età medja kienet ta' 71 sena, 41.6 % tal-pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Kien hemm 23.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievi l-antiarritmici, 52.1 % l-beta-blokkanti, 54.6 % l-inibituri ACE u 25.4 % l-istatins.

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-indikatur ewlieni (iż-żmien sakemm issehh l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b'clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; $p=0.013$), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji.

Puplesiji sehhew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%; p=0.00001).

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Farmakoġenetika

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

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

Studju tat-tip crossover f'40 sugġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehded mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehded għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b'IPA medja (5 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 dgħajfa rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 600 mg/150 mg, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta' 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta' metabolizzaturi l-oħra ta' CYP2C19 li rċewew is-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg. Sistema ta' dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imhallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa kellhom rata oġġla ta' avvenimenti kardjovaskulari

(mewt, infart mijokardijaku u puplesija) jew trombożi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

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

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

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

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

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

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

Clopidogrel ma ntwerx li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed ireddegħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha joħorgu

fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effetti dirett (ftit tossiċità), jew effetti indiretti (ma jintieghemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba:

Mannitol (E421)
Macrogol 6000
Microcrystalline cellulose
Hydrogenated castor oil
Low-substituted hydroxypropylcellulose

Rita:

Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Triacetin (E1518)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

Sustanza li tagħti l-lostru:

Carnauba wax

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fil-folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, aħżen f'temperatura taħt 30°C.

Fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew folji kollha kemm huma ta' l-aluminju f'kaxxi tal-kartun li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita.

Pakketti ta' folji mtaqqbin ta' doża waħda tal-PVC/PVDC/Aluminju jew kollha kemm huma ta' l-aluminju f'kaxxi tal-kartun li fihom 50x1 pilloli miksijin b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

8. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/465/001 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/002 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/003 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/004 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/005 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/006 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/007 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/008 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/009 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/010 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/011 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/012 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/013 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/014 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/018 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu
EU/1/08/465/019 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/08/465/021 - Kaxex ta' 50 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Lulju 2008
Data ta' l-aħħar tiġdid: 7 ta' Diċembru 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

- Clopidogrel Zentiva 75 mg pilloli miksijin b'rita

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc cedex
Franza

Delpharm Dijon
6, Boulevard de l'Europe
F-21800 Quétigny
Franza

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,
032266 Bukarest
Ir-Rumanija

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.s

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Agenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Zentiva 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

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

Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha ukoll: castor oil idroġenat u lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14 –il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50x1 pilloli miksijin b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
7 pilloli miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 30°C (għall-folji tal-PVC/PVDC/Aluminju)

Jew M'hemmx bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen (għall-folji kollha kemm huma ta' l-aluminju)

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħALL-KUMMERĊ

EU/1/08/465/001 14-il pillola

EU/1/08/465/002 14-il pillola

EU/1/08/465/003 28 pillola

EU/1/08/465/004 28 pillola

EU/1/08/465/005 30 pillola

EU/1/08/465/006 30 pillola

EU/1/08/465/007 50x1 pilloli

EU/1/08/465/008 50x1 pilloli

EU/1/08/465/009 84 pillola

EU/1/08/465/010 84 pillola

EU/1/08/465/011 90 pillola

EU/1/08/465/012 90 pillola

EU/1/08/465/013 100 pillola

EU/1/08/465/014 100 pillola

EU/1/08/465/018 7 pilloli

EU/1/08/465/019 7 pilloli

EU/1/08/465/021 50 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel Zentiva 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI
(FOLJA/ 7, 14, 28 jew 84 pillola)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Zentiva 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Zentiva k.s.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

FOLJI/ 30, 50, 50x1, 90 jew 100 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel Zentiva 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Zentiva k.s.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel Zentiva 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.>
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel Zentiva u għalxiex jintuża

Clopidogrel Zentiva fih clopidogrel u jifforma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħira ta' demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah trombożi).

Clopidogrel Zentiva jittiehed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep tad-demm (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombożi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

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

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- Kellek uġiħ sever f'sidrek magħruf bħala 'angina mhux stabbli' jew 'infart mijokardijaku' (attakk ta' qalb). Għat-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl-arterja li nstaddet jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti tista' wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuża biex ittaffi l-uġiħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- Kellek sintomi ta' puplesija li jgħaddu f'perijodu qasir ta' żmien (magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija iskemika li kienet ħafifa fis-severità tagħha. Tista' tingħata wkoll acetylsalicylic acid mit-tabib tiegħek fi żmien l-ewwel 24 siegħa.
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tisesejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-demm u ma jhallux ċapep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Clopidogrel Zentiva u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Clopidogrel Zentiva u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel Zentiva

Tihux Clopidogrel Zentiva:

- Jekk inti allergiku/a (tbati minn sensitività eċċessiva) għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6.1).
- Jekk tbati minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ.
- Jekk tbati minn mard sever tal-fwied.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taht tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel Zentiva:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
 - o kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
 - o mard fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
 - o ferita serja riċenti;
 - o operazzjoni riċenti (anki tas-sniien);
 - o operazzjoni li ser issirlek (anki tas-sniien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk tbati minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk kellek storja ta' passat mediku t'emorragija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel Zentiva:

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Clopidogrel Zentiva

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

Xi mediċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel Zentiva u viċe-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq, mediċini użati biex iraqqu d-demm,
 - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,
 - o l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,

- ticlopidine, jew sustanzi ohra kontra l-plejtlits,
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, jew mediċini ohra antiretrovirali (użati għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tircievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

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

Clopidogrel Zentiva ma' ikel u xorb

Clopidogrel Zentiva jista' jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Tqala u treddigh

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

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel Zentiva fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Clopidogrel Zentiva fih il-castor oil idroġenat

Jista' jikkawża dardir u dijarrea.

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel Zentiva

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispiżjar. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejja 'fibrillazzjoni atrijali' (il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Clopidogrel Zentiva kuljum, meħuda mill-ħalq b'tazza ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess ħin kull ġurnata.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Clopidogrel Zentiva (4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel Zentiva kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

Għandek tieġu Clopidogrel Zentiva sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tieġu Clopidogrel Zentiva aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieġu Clopidogrel Zentiva

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

Jekk tinsa għal aktar minn 12-il siegħa, sempliciment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tieġu.

Jekk tieqaf tieġu Clopidogrel Zentiva

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:

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

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

Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil, ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbat i minn fsada għal perijodu twil waqt li qed tieġu Clopidogrel Zentiva

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa, id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu,

jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

Dijarea, uġiġħ addominali, indiġestjoni jew hruq fl-istonku.

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

Uġiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tnefnim u tirziħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna):

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' sħana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demem; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demem.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Clopidogrel Zentiva

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

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

Irreferi fuq il-kaxxa għall-kundizzjonijiet ta' kif jinħażen.

Jekk Clopidogrel Zentiva huwa fornut go folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, aħżen f'temperatura taħt 30°C.

Jekk Clopidogrel Zentiva huwa fornut go folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali visibbli ta' deterjorament.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Clopidogrel Zentiva

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate).

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel Zentiva fih il-lactose' u 'Clopidogrel Zentiva fih castor oil idroġenat'):

- Qalba tal-pillola: mannitol (E421), castor oil idroġenat, microcrystalline cellulose, macrogol 6000 u hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa
- Rita tal-pillola: lactose monohydrate (iz-zokkor li jinsab fil-halib), hypromellose (E464), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172) u titanium dioxide (E171),
- Sustanza li tagħti l-lostru: carnauba wax.

Kif jidher Clopidogrel Zentiva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Clopidogrel Zentiva 75 mg (pilloli) huma tondi, konvessi miż-żewġ naħat, ta' kulur roża, bin-numru '75' imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru '1171' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Clopidogrel Zentiva huwa fornut f'kaxx tal-kartun li fihom:

- 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pilloli ġo folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew ġo folji magħmulin kollha mill-aluminju,
- 50x1 pilloli f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew f'folji mtaqqbin b'doża waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifatturi

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

Manifatturi:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Franza

jew

Delpharm Dijon

6, boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, Franza

jew

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3,

032266 Bukarest

Ir-Rumanija

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 530 107 59
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' xahar SSSS

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