

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 2.47 mg ta' lattożju (lactose) (b'hala monohydrate)

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola roża, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi

Clopidogrel huwa indikat f:

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

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

Clopidogrel flimkien ma' ASA huwa indikat f':

- Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA punteġġ (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 atrijali

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

¹ Age, Pressjoni tad-demem, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta' żmien u Dijanjosi ta' Dijabete mellitus

² National Institutes of Health Stroke Scale

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- 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 tinbeda 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 jtkompla b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oġġla 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:
 - Għall-pazjenti ttrattati bil-medicini u eliġibbli għal terapija trombolitika/fibrinolitika clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Għal pazjenti ttrattati b'mod mediku li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età clopidogrel għandu jinbeda mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw 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 jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (PCI *percutaneous coronary intervention*):
 - Clopidogrel għandu jinbeda b'doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti għaddejjin minn PCI primarju u f'pazjenti għaddejjin minn PCI aktar minn 24 siegħa wara li rċevew terapija fibrinolitika. F'pazjenti ≥ 75 sena t'età l-LD ta' 600 mg għandha tingħata b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
 - Doża ta' kkargar ta' 300 mg clopidogrel għandha tingħata f'pazjenti għaddejjin minn PCI fi żmien 24 siegħa minn meta rċevew terapija fibrinolitika.

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

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

Pazjenti adulti b'riskju moderat għal għoli ta' TIA 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 jinbeda fi żmien 24 siegħa mill-avveniment u jtkompla 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 jinbeda u jtkompla jittiehed flimkien ma' clopidogrel (ara sezzjoni 5.1)

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża mill-ewwel imbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

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

- Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' kkargar ta' 600 mg f'pazjenti <75 sena t'età meta jkun intenzjonat intervent koronarju perkutaneju (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 iżjed minn 75 sena t'età clopidogrel għandu jinbeda mingħajr doża ta' kkargar.

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

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

- Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe 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-demem 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 jkunu qed 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-għbir mill-gdid ta' serotonin (SSRIs), jew stimulatori qawwijin ta' CYP2C19 jew prodotti medicinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). 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-demem li jittieħdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (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).

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

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

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

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 kliwi li ma jahdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluz il-plażmaferesi.

Emofilja akwizita

Ġiet irrapportata l-emofilja akwizita 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 akwizita. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermati ta' emofilja akwizita għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Puplesija iskemika reċenti

- *Fil-bidu tat-terapija*

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

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

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

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

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 pplanat terapija ta' trombolisi jew antikoagulatorja. It-terapija b'żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata f'dawn is-sitwazzjonijiet.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakogenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-doži 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.

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

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Eċċipjenti Grepid fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum 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-demm li jittieħdu mill-ħalq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ġhoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċewew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ġhoti 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 saħħaħ 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 minħabba 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 minħabba 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-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humex u heparins giet 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 klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-għoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet id-dmija moħbija gastro-intestinali. Madankollu, minħabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fid-dmija gastrointestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

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 oħra meħuda fl-istess ħin:

Stimulaturi ta' CYP2C19

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

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

Inibituri ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (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 ħin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-teħid taż-żewġ mediċini naqqas l-espożizzjoni tal-metabolit attiv b'45 % (id-doża ta' kkargar) u b'40 % (id-doża ta' manteniment). It-tnaqqis kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 39 % (id-doża ta' kkargar) u ta' 21 % (id-doża ta' manteniment) fl-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

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

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

Waq t kura fl-istess ħin 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 oġġla ta' avvenimenti vaskulari. F'xi pazjenti (44 %), ġie osservat tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f'prova klinika b'clopidogrel f'pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ b'ritonavir (n=8) jew b'cobicistat (n=1). Kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ b'ritonavir, li reġġu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b'clopidogrel. Għalhekk, f'pazjenti bl-HIV ittrattati b'ART imsaħħaħ, clopidogrel għandu jingħata b'kawtela.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilita' ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma ġietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-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 minħabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minħabba r-riskju ta' żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard tat-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu diuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Bhal ma jigri ma' inibituri orali ohra ta' P2Y12, it-tehid fl-istess hin ta' agonisti opjodi ghandu l-potenzjal li jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel, wisq probabbli minhabba dewmien fl-izvojtargastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex maghrifa. Wiehed ghandu jikkunsidra l-użu ta' sustanzi kontra l-plejtlits f'forma parenterali f'pazjenti b'sindromu koronarju akut li jkollhom b'zonn it-tehid fl-istess hin ta' morfina jew agonisti opjodi ohra.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk clopidogrel johroġx fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Bhala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh m'ghandux jitkompla waqt il-kura bi Grepid.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel m'ghandu 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 gie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, 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 taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

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

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

F'CURE, ma kienx hemm eċċessi fi fsada maġġuri b'clopidogrel miżjud ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' trapjant ta' bajpass koronarju f'pazjenti li waqqfu l-kura iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu 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 zieda totali ta' fsada fil-grupp ta' clopidogrel miżjud ma' ASA kontra l-grupp ta' placebo miżjud ma' ASA. L-inċidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan

kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti miġbura skond linja bazi ta' karatteristiċi u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bil-heparin.

F'COMMIT, ir-rata totali ta' fsada maġġuri mhux ċerebrali jew ta' fsada ċerebrali kienet baxxa u simili fiż- 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 nstabet barra mill-kranju (5.3 % fil-grupp clopidogrel + ASA; 3.5% fil-grupp placebo +ASA), l-aktar mill-passaġġ gastrointestinali (3.5% kontra 1.8%). Kien hemm iżjed fsada ġewwa l-kranju fil-grupp ta' kura clopidogrel + ASA meta mqabbel mal-grupp placebo + ASA (1.4% kontra 0.8%, rispettivament). Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada li twassal għall-mewt (1.1% fil-grupp clopidogrel + ASA u 0.7% fil-grupp placebo +ASA) u fir-rata ta' puplesija emorragika (0.8% u 0.6%, rispettivament).

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi oħra li sehhew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin 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 mniżżla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluzja newtropsenja severa	Purpura trombotika ($< 1/10,000$), anemija pantiopenja, tromboċitopenja, A akwiżita, għal anemija
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' allergika vaskulari, mijokardjakk, ta' reazzjoni eċċessiva għal
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn reazzjonijiet ta' sensittività komuni għat thienopyridin (prasugrel) (a sindromu awtoimmunitarju, insulina, li ji ipoglicemija f'pazjenti bis (aktar frekwenza) (Gappuniża)*

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafn
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestizja, sturdament		Tibdiliet fit-t
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija sferita minn opressjoni bax
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-pas (emoptisi, em bronkospazm interstizjali, eosinofilika
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Emorraġija gastrointestinali, dijarrea, uġiġħ addominali, dispepsija	Ulċera gastrika u ulċera duwodenali, gastrite, rimettar, nawżea, stitikezza, flatulenza	Emorraġija tar-retroperitoneu	Emorraġija gretroperitoneu pankreatite, ulċerattiva je stomatite
Disturbi epatobiljari				Insuffiċjenza epatite, test t anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bu tossika ta' l-e ta' Stevens J multiforme), pustulosis a (AGEP), an ta' sensittiv kkawżat mi kkawżat mi b'eosinofilj sistemiċi (D eritematika j urtikarja, ekz
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskoluskeltriku, tat-tessut konnettiv u fl-ġhadam				Fsada musko (emartru), an mijaġġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulone kreatinina fio
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 magħrufa".

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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 teħid ta' clopidogrel tista' twassal għall-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-ħin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlits jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa pro-mediċina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex 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-kompless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits iseħħ b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits 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-plejtlits 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-plejtlits u l-ħin tad-dmija reġġu marri bil-mod għall-valuri tal-linja bażi, ġeneralment fi żmien 5 ijiem wara li kienet twaqqfet il-kura.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'7 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragon ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali nġhataw 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 trombozi 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 godda (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 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'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b'relevanza statistika ta' $p=0.003$) f'pazjenti li ddaħħlu 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-analiżi tas-sottogrupp skond l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤ 75 sena.

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

Sindromu koronarju akut

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġigh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-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 ġietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; $p=0.00009$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom anġoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li 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 tirissondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-placebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv) (95% CI ta' 6%-21%, $p = 0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju 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-placebo]. Ma giex osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu jiddaħħlu l-isptar għall-aġina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. aġina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, eta', sess eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati ta' l-analiżi primarja. Partikularment, f'analizi *post-hoc* f' 2172 pazjenti (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom *stent* impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjemx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbħu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

Il-benefiċċji osservati bi clopidogrel kienu indipendenti minn terapiji kardjovaskulari oħra akuti u fit-tul (bħall- heparin/LMWH, antagonisti ta' GPIIb/IIIa, prodotti mediċinali li 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 bis-segment ST elevat

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b' ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1752$) jew il-placebo ($n=1739$), it-tnejn ma' ASA (150 sa 325 mg bħala doża qawwija inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, heparin. Il-pazjenti kienu eżaminati għal 30 jum. Il-punt primarju u aħħari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex jidher mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħħari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li jidher mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrin: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% imblokkaturi tar-riċetturi beta, 54.7% l-inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel u 21.7% tal-grupp bil-placebo laħqu l-punt primarju u 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 tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċewew doża ta' kkargar (LD-loading dose) ta' 300 mg ta' clopidogrel ($n=933$) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo ($n=930$) (3.6% b'trattament minn qabel b' clopidogrel kontra 6.2% bi placebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; $p=0.008$). Il-pazjenti li rċewew 300 mg LD ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġumata wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo (7.5% b'trattament minn qabel b' clopidogrel kontra 12.0% bi placebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p=0.001$). Madankollu, dan l-iskop finali

kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in ġenerali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma ġiet osservata ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada maġġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi placebo, $p>0.99$). Ir-riżultati ta' din l-analiżi jsostnu l-użu kmieni ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel f'STEMI u l-istrategija ta' trattament ta' rutina minn qabel b'clopidogrel f'pazjenti li jkunu għadejnin minn 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 (iġifieri ST elevat, ST innizzel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) jew il-placebo ($n=22,891$), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illicenzjati mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji ta' l-aħhar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċewew is-sustanzi fibrinolitiċi.

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 jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wieħed iqies l-eta, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitiċi jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

Doża ta' kkargar ta' clopidogrel 600 mg f'Pazjenti bis-Sindromu Koronarju Akut Għaddejnin minn PCI

CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Din il-prova fattorjali magħmula b'mod arbitrarju inkludiet 25,086 individwu b'sindromu koronarju akut (ACS - *acute coronary syndrome*) intenzjonati għal PCI kmieni. B'mod arbitrarju, il-pazjenti ntgħażlu għal jew doża doppja (600 mg f'Jum 1, imbagħad 150 mg f'Jiem 2–7, imbagħad 75 mg kuljum) kontra doża standard (300 mg f'Jum 1 imbagħad 75 mg kuljum) ta' clopidogrel, u doża għolja (300–325 mg kuljum) kontra doża baxxa (75–100 mg kuljum) ta' ASA. L-24,835 pazjent ACS li rreġistraw għamla anġjografija koronarja u 17,263 irċewew PCI. Fost is-17,263 pazjent li rċewew it-trattament PCI, meta mqabbel mad-doża standard, clopidogrel b'doża doppja naqqas ir-rata tal-iskop finali primarju (3.9% vs 4.5% adjusted HR= 0.86, 95% CI 0.74-0.99, $p=0.039$) u naqqas b'mod sinifikanti t-trombozi fl-istent (1.6% vs 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55 0.85; $p=0.001$). Fsada maġġuri kienet aktar komuni bid-doża doppja milli bid-doża standard ta' clopidogrel (1.6% vs 1.1%, HR=1.41, 95% CI 1.09-1.83, $p=0.009$). F'din il-prova, doża ta' kkargar ta' clopidogrel 600 mg uriet effikaċja konsistenti f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena u f'pazjenti < 75 sena t'età.

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

Din il-prova internazzjonali, prospettiva, multicentrika u magħmula b'mod arbitrarju, evalwat it-trattament minn qabel b'LD ta' clopidogrel 600 mg kontra 300 mg f'kuntest ta' PCI urġenti għal STEMI. Pazjenti rċewew LD ta' clopidogrel 600 mg ($n=103$) jew LD ta' clopidogrel 300 mg ($n=98$) qabel PCI, imbagħad ingħataw riċetta għal 75 mg/jum mill-ġurnata wara l-PCI għal sena. Pazjenti li rċewew LD ta' 600 mg ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fid-daqs tal-infart meta mqabbla ma' daww li rċewew LD ta' 300 mg. Kien hemm inqas frekwenza ta' tromboliżi fil-fluss MI ta' Grad < 3 wara PCI fl-LD ta' 600 mg (5.8% kontra 16.3%, $p=0.031$), titjib fl-LVEF mal-ħruġ mill-isptar ($52.1 \pm 9.5\%$ kontra $48.8 \pm 11.3\%$, $p=0.026$), u avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri wara 30 ġurnata kienu inqas (5.8% kontra 15%, $p=0.049$). Ma ġiet osservata ebda żieda fil-fsada u fil-komplicazzjonijiet fil-post fejn sar l-intervent (skopijiet finali sekondarji f'JUM 30).

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

Din il-prova ta' analiżi *post-hoc* saret biex tiġi evalwata jekk LD ta' 600 mg clopidogrel tipprovdix inibizzjoni aktar mgħaġġla u akbar tal-attivazzjoni tal-platejtlits. L-analiżi eżaminat l-impatt ta' LD ta'

600 mg meta mqabbel ma' 300 mg fuq l-eżiti kliniċi wara 30 ġurnata f'3311-il pazjent mill-prova prinċipali (n=1153; grupp tal-LD ta' 300 mg; n=2158; grupp tal-LD ta' 600 mg) qabel il-kateterizzazzjoni kardijaka segwit minn doża ta' 75 mg/jum għal ≥ 6 xhur wara l-hruġ mill-isptar. Ir-riżultati wrew tnaqqis sinifikanti fir-rati mhux aġġustati ta' mortalità wara 30 ġurnata (1.9% kontra 3.1%, $p=0.03$), infart mill-ġdid (1.3% kontra 2.3%, $p=0.02$), u trombożi ċerta jew probabbli fl-istent (1.7% kontra 2.8%, $p=0.04$) bl-LD ta' 600 mg mingħajr rati oġhla ta' fsada. Permezz ta' analiżi multivarjabbli, LD ta' 600 mg kien indikatur indipendenti ta' rati aktar baxxi ta' avvenimenti kardijaċi avversi maġġuri wara 30 ġurnata (HR: 0.72 [95% CI: 0.53–0.98], $p=0.04$). Ir-rata ta' fsada maġġuri (li mhix relatata ma' CABG) kienet ta' 6.1% fil-grupp tal-LD 600 mg u 9.4% fil-grupp tal-LD 300 mg ($p=0.0005$). Ir-rata ta' fsada minuri kienet ta' 11.3% fil-grupp tal-LD 600 mg u 13.8% fil-grupp tal-LD 300 mg ($p=0.03$).

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

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

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

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

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

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

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

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali taġġhom 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 vaskularizzazzjoni 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 ġranet 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 tinżamm l-effikaċja.

TOPIC (*L-Aħjar Żmien għall-Inibizzjoni tal-Plejtliets 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' PCI. Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtliets 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'STEMI jew NSTEMI 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, taħlita ta' mewt kardjovaskulari, puplesija, vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 2 f'sena wara ACS, sehh f'43 pazjent (13.4%) fil-grupp DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'85 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil ($p < 0.01$). Din id-differenza statistikament sinifikanti kienet ikkawżata l-iżjed 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-Plejtliets fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejtliets 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-plejtliets (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-plejtliets (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 – Hamsa u disghin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri = 0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri = 0.0115), u l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali fsada BARC ≥ 2 ((5%) fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 6% fil-grupp ta' kontroll ($p = 0.23$)). L-inċidenza kumulattiva tal-avvenimenti kollha ta' fsada (klassi 1 sa 5 ta' BARC) kienet ta' 9% (114-il

avveniment) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa kontra 11% (137 avveniment) fil-grupp ta' kontroll ($p=0.14$).

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

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

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

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

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

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

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

CHANCE u POINT Analizi mal-Kors taż-Żmien

Ma kien hemm ebda benefiċċju t'effikaċja li DAPT jtkompla 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 atriġali

L-istudji ACTIVE-W u ACTIVE-A, studji separati fil-programm ACTIVE, kellhom fihom pazjenti b'fibrillazzjoni atriġali (AF) li kellhom għallinqas fattur wiehed ta' riskju għal avvenimenti vaskulari. Skont il-kriterju ta' registrar, it-tobba rreġistraw pazjenti f'ACTIVE-W jekk kienu kapaci 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 atriġali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tigi u tmur u li għallinqas kellhom wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età ≥ 75 sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklju tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklju tax-xellug $< 45\%$; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS₂ kien ta' 2.0 (marġni 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 antikoagulant orali (OAC); jew intolleranza għal xi wiehed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaci jiehdu l-VKA minhabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta' kapacità li joqghodu għall-monitorġġ 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 isseħħ l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b'clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp placebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%; $p=0.013$), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħħew 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 μ M ta' aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jieħdu 75 mg/gurnata ta' Grepid.

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

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

5.2 Taghrif 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) seħħew bejn wiehded u ieħor 45 minuta wara d-dożagġ. 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-idroliżi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkulazzjoni), u waħda bl-intervent ta' ċitokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f'metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metaboliżmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikketat fil-bniedem, bejn wiehded u ieħor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehded u ieħor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehded u ieħor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) 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 farmakokinetici kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlits, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

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

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħhtu, 10 f'kull wiehded mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajf), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull 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 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dgħajfa 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 gietx stabbilita fi provi klinici.

Konsistenti ma' dawn ir-risultati, f'meta-analizi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b'clopidogrel f'livell fiss, ġie muri li l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqas b'28% għall-metabolizzaturi intermedji, u 72% għall-metabolizzaturi dgħajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-

aggregazzjoni tal-plejtlits (5 μ M ADP) tnaqqset b' differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influwenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma' giet evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta' analiżijiet retrospektivi; madanakollu, sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imħallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa kellhom rata oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjaku u puplesija) jew trombozi 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 żieda 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-kliewi (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggreggrazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil fil-hin tad-dmija kien simili għal dak osservat f'persuni f'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

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

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metabolizmu intermedju u dgħajef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (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 seħħew 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' giet 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 doġi sa 77 mg/kg kuljum (li jirrappreżenta espożizzjoni mill-inqas 25 darba dik osservata fil-bnedmin li kienu qed jingħataw doġa 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 ntweraw 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 jgħorgu fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effett dirett (ftit tossiċità), jew effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Ċelluloża, mikrokristallina

Idrossipropilċelluloża (hydroxypropylcellulose) (E463)

Mannitol (E421)

Crospovidone (type A)

Aċidu ċitriku, monoidrat

Macrogol 6000

Aċidu steariku

Sodium stearyl fumarate

Kisi bir-rita

Hypromellose (E464)

Ossidu tal-ħadid (iron oxide red) (E172)

Lattożju monoidrat

Triacetin (E1518)

Dijossidu tat-titanju (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn 3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

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

Blisters ta' fojl tal-aluminju abjad PVC/PE/PVDC.

Pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda rekwiżit speċjali.

7. DETENTUR TALAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TALAWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/535/001	14	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/002	28	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/003	30	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/004	50	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/005	84	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/006	90	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/007	100	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/015	10	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu)
EU/1/09/535/016	28	pillola miksija b'rita	blister (PVC/PE/PVDC/alu), granet tal-gimgha

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Lulju 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Greċja

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S,
Id-Danimarka

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

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

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ghal folji ta' 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Grepid 75 mg pillola miksija b'rita
clopidogrel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 il pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taht 25°C (għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/Aluminju)
Jew M'hemmx bżonn kundizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen (għall-folji kollha kemm huma ta' laluminju)

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

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

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

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

EU/1/09/535/001-16

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Grepid 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW STRIXXI
(FOLJA 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel

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

Pharmathen S.A.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Granet tal-gimgha

T
Tl
E
H
G
S
H

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Grepid 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 li jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Grepid u għalxiex jintuża

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

Grepid jittiehed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep tad-demm (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin

(arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

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

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali jew
- Kellek uġiħ sever f'sidrek magħruf bħala angina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet 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 tissejjah '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 capep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Grepid u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Grepid u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Grepid

Tihux Grepid:

- jekk inti allergiku/a (~~tbat minn ipersensittività~~) ghal-clopidogrel jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-prezent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ;
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tghodd ghalik, jew jekk ghandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Grepid.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Grepid:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - mard fid-demm li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - ferita gravi reċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- Jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika).
- jekk tbat 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'emorraġija fil-moħħ li ma kinitx minhabba xi trawma.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Grepid:

- Ghandek tghid lit-tabib tiegħek jekk ghandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
- Ghandek ukoll tghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbengil taht il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irraq, flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-ghajnejn (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, ghandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demm.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini ohra u Grepid

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

Xi medicini ohra jistghu jeffettwaw l-użu ta' Grepid u vice-versa.

Ghandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- medicini li jistghu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-halq, medicini użati biex iraqqu d-demm,
 - o medicina anti-infjammatorja li mhijiex steroidi, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,,

- l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
- ticlopidine jew sustanzi oħra 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-taqbib tal-istonku,
- fluconazole jew voriconazole, , mediċini li jitrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodefiċjenza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċini għat-trattament tad -dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġh sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesterol).

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

Grepid ma' ikel u xorb

Grepid jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajru.

Tqala u treddigh

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

Qabel ma tibda tiehu Grepid . għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħro ħriġ tqila waqt li tkun qiegħda tiehu Grepid, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tiħux Grepid 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-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Grepid fih lactose

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

Grepid fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Grepid

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

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejha 'fibrillazzjoni atrijsjali' (il-qalb tħabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75mg ta' Grepid kuljum, meħuda mill-ħalq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess ħin kull jum.

Jekk kellek uġiġħ sever f'sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg jew 600 mg ta' Grepid (4 jew 8 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Waraid-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Grepid 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' Grepid (4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg ta' Grepid kuljum kif deskritt aktar 'il fuq flimkien ma' acetylsalicylic acid għal 3 ġimgħat. Imbagħad it-tabib se jagħmillek riċetta għal jew Grepid waħdu jew acetylsalicylic acid waħdu.

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

Jekk tiehu Grepid aktar milli suppost:

Għarraf lit-tabib jew mur fl-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-eqreb spjar minħabba r-riskju oġġla ta' fsada.

Jekk tinsa tiehu Grepid:

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

Jekk tinsa għal aktar minn 12-il siegħa, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun jmiss fil-ħin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Grepid:

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, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista' jkunu minħabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demem
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-ġilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taħt il-ġilda bħala tikek ħomor irraq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawżjonijiet').
- nefħa fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika..

L-iżjed effett komuni rrappurtat b'Grepid hija l-fsada. Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil 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 perjodu twil waqt li qed tiehu Grepid

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. Għalqtuġh u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien minn, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madankollu, jekk id-demm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzzjonijiet').

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

Dijarea, uġiġh addominali, indigestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

Uġiġh ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligh, 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):

Suffeġra; uġiġh addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġh fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġh fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġiġh fil-ġogi; uġiġh 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'uġiġh fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla 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 Grepid

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

Tużax Grepid wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa few fuq il-folja wara JIS.

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

Tużax Grepid jekk tinnota xi sinjali viżibbli 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 Grepid

- Is-sustanza attiva hija clopidogrel. Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (b'hala besilat [besilate]).
- L-ingredjenti l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Grepid fih il-lactose'):
Qalba tal-pillola: Ċelluloża mikrokristallina, idrossipropilċelluloża (E463), mannitol (E421), crosopovidone (type A), aċidu ċitriku monoidrat, macrogol 6000, aċidu steariku, sodium stearyl fumarate
Rita tal-pillola: Hypromellose (E464), ossidu tal-ħadid (iron oxide red) (E172), lattożju monoidrat, triacetin (E1518), dijossidu tat-titanju (E171)

Kif jidher Grepid u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli ta' Grepid 75 mg huma roża, tondi, konvessi miż-żewġ naħat.

Huma fornuti fi blisters tal-PVC/PE/PVDC/Alu ppakkjati f'kartuni li fihom 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 jew 100 pillola miksija b'rita.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

l-Manifattur

Pharmathen S.A.,
 6 Dervenakion
 15351 Pallini Attiki
 Greċja
 Jew

Pharmathen International S.A
 Industrial Park Sapes,
 Rodopi Prefecture, Block No 5,
 Rodopi 69300,
 Greċja

Jew
 Orifarm Generics A/S
 Energivej 15
 5260 Odense S,
 Id-Danimarka

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
 Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM
 Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.
 Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
 Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Magyarország

Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Danmark
Orifarm Generics A/S
Tlf: +45 63 95 27 00

Deutschland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ελλάδα
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 6664805-806

España
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France
Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska
Pharmathen S.A.
Tel: + 30 210 66 04 300

Ireland
Pinewood Healthcare
Tel: + 353 52 6186000

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland
Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)8003355533

Norge
Orifarm Generics AS
Tlf: + 47 21 69 69 10

Österreich
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska
Symphar Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 822 93 06

Portugal
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România
Neola Pharma SRL
Tel: +40-(0)21-233 17 81

Slovenija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika
Valeant Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 6920 3921

Suomi/Finland
Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 40 702 4992

Sverige
Orifarm Generics AB
Tel: +46 40 680 02 60

United Kingdom (Northern Ireland)
Athlone Pharmaceuticals
Tel: +44 (0) 845 4375565

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar fi Xahar/SSSS}

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