**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta’ clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

*Eċċipjenti b’effett magħruf*:

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

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta’ clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

*Eċċipjenti b’effett magħruf*:

Kull pillola miksija b'rita fiha 12 mg ta’ lactose u 13.3 mg ta’ castor oil idroġenat

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

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

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

Roża, oblunga, b’«300» imnaqqax fuq naħa waħda u «1332» imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF 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 (anġina 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 ittrattati bil-mediċini u eliġibbli għat-terapija trombolitika.

*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[[1]](#footnote-2) ≥4) jew ta’ IS minuri (NIHSS[[2]](#footnote-3) ≤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.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

* Adulti u anzjani

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

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

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

Din il-pillola ta’ 300 mg ta’ clopidogrel hija intenzjonata għall-użu bħala doża ta’ kkargar.

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 u titkompla b’75 mg darba kuljum (b’acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi dożi ogħla ta’ ASA kienu assoċjati ma’ riskju ikbar ta’ dmija huwa rakkomandat li d-doża ta’ ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista’ tibqa’ sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).

- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta’ 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma’ ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrhom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u 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).

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 jitkompla għal 21 ġurnata segwita minn terapija b’mediċina waħda kontra l-plejtlits.

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

Jekk tintesa doża:

* F’anqas minn 12-il siegħa mill-ħin li normalment tittieħed: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża mill-ewwel imbagħad jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
* Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu u m’għandhomx jieħdu doża doppja.
* Popolazzjoni pedjatrika

Clopidogrel m’għandux jintuża fit-tfal minħabba 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 dijateżi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista’ jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew jew għal kwalunkwe wieћed 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*

Minħabba 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-demm 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 mediċini kontra l-infjammazzjoni li m’humiex sterojdi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta’ Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta’  serotonin (SSRIs), jew stimulaturi qawwijin ta’ CYP2C19 jew prodotti mediċinali marbuta ma’ riskju ta’fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal kull sinjal ta’ dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta’ clopidogrel flimkien ma’ sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista’ jkattar l-intensita` tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħżel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel m’għandux jibqa’ jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformaw lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jieħdu clopidogrel qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittieħed 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 jieħdu clopidogrel (waħdu jew flimkien ma’ ASA) id-dmija tista’ ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrapurataw dmija li mhix normali (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta’ żmien) lit-tabib tagħhom.

*Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)*

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

*Emofilja akwiżita*

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

*Puplesija iskemika reċenti*

* *Fil-bidu tat-terapija*
  + F’pazjenti b’IS akut minuri jew b’riskju moderat għal għoli ta’ TIA, it-terapija b’żewġ mediċini kontra l-plejtlits (clopidogrel u ASA) għandha tinbeda mhux aktar tard minn 24 siegħa minn meta l-avveniment ikun beda.
  + M’hemm ebda tagħrif fir-rigward tal-benefiċċju-riskju għal terminu qasir ta’ terapija b’żewġ mediċini kontra l-plejtlits f’IS akut jew f’pazjenti b’riskju moderat għal għoli ta’ TIA b’passat mediku ta’ 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)*   
  Minħabba n-nuqqas ta’ tagħrif, l-użu tat-terapija b’żewġ mediċini kontra l-plejtlits mhijiex irrakkomandata (ara sezzjoni 4.1).
* *IS minuri reċenti jew riskju moderat għal għoli ta’ TIA f’pazjenti li għalihom l-intervent huwa indikat jew ippjanat*

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

*Cytochrome P450*  *2C19*  *(CYP2C19)*

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

Peress li parti mill-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 inċerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta’ inibituri qawwijin jew moderati ta’ CYP2C19 għandu jiġu skoraġġut (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta’ inibituri ta’ CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

L-użu ta’ prodotti mediċinali li jistimulaw 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’ stimulaturi qawwijin 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).

*Reazzjonijet inkroċjati fost thienopyridines*

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta’ sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba li ġiet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allerġiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtropenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allerġika 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 allerġija għal thienopyridine.

*Indeboliment renali*

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

*Indeboliment epatiku*

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

*Eċċipjenti*

Plavix fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’ intolleranza għall-galactose, nuqqas totali għal-lactase jew malassorbiment ta’ glucose-galactose m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta’ l-istonku u dijarrea

* 1. **Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

*Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta’ fsada:* Hemm żieda fir-riskju ta’ fsada minħabba l-potenzjal ta’ effett addizzjonali. It-teħid 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-intensita` tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-għoti ta’ clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta’ S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f’pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta’ warfarin, l-għoti flimkien ta’ clopidogrel ma’ warfarin iżid ir-riskju ta’ fsada minħabba 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’ plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħaħ l-effett ta’ ASA fuq l-aggregazzjoni ta’ plejtlets 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-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u heparin, li jista’ jwassal għal riskju ikbar ta’ dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b’kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Trombolitiċi:* is-sigurta` tat-teħid flimkien ta’ clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m’humiex u heparins ġiet 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 żiedet id-dmija moħbija gastro-intestinali. Madankollu, minħabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma’ NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta’ żieda 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-plejtlits 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 jistimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw f'żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

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

Inibituri ta’ CYP2C19

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

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwijin 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 esomeprozole għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjoni 4.4).

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

Waqt kura fl-istess ħin b’pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b’20 % (id-doża ta’ kkargar) u b’14 % (id-doża ta’ manteniment). Dan kien assoċjat b’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*) msaħħa: Pazjenti bl-HIV ittrattati b’terapiji antiretrovirali msaħħin huma f’riskju ogħla ta’ avvenimenti vaskulari.

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

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta’ studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilita` ta’ interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta colpidogrel ingħata flimkien ma’ atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine.Barra minn hekk, l-attivita` 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-amministrazjoni flimkien ma’ clopidogrel. Antaċidi ma mmodifikawx kemm gie assorbit clopidogrel.

Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide li jiġu mmetaboliżżati minn CYP2C9 jistgħu jiġu amministrat b’sigurta` flimkien ma’ clopidogrel.

Prodotti mediċinali sustrati ta’ CYP2C8 : Ġie muri f’volontiera b’saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta’ repaglinide. Studji i*n vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta’ repaglinide ġiet minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta’ clopidogrel. Minħabba r-riskju ta’ żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta’ clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew primarjament bil-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-trombożi ta’ l-arterji. Madankollu, pazjenti li daħlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta` ta’ prodotti mediċinali fl-istess ħin u dawn kienu jinkludu dijuretiċi, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta’ interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Bħal ma jiġri ma’ inibituri orali oħra ta’ P2Y12, it-teħid fl-istess ħin ta’ agonisti opjodi għandu l-potenzjal li jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta’ clopidogrel, wisq probabbli minħabba dewmien fl-iżvojtar gastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrifa. Wieħed għandu jikkunsidra l-użu ta’ sustanzi kontra l-plejtlits f’forma parenterali f’pazjenti b’sindromu koronarju akut li jkollhom bżonn it-teħid fl-istess ħin ta’ morfina jew agonisti opjodi oħra.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

*Tqala*

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

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

*Treddigħ*

Mhux magħruf jekk clopidogrel joħroġx fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider. Bħala miżura ta’ prekawzjoni, it-treddigħ m’għandux jitkompla waqt il-kura b’Plavix.

*Fertilità*

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

*Sommarju tal-profil ta’ sigurtà*

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurta` 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 taħt. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar kommuni li ġiet irraportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li l-prodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet irraportata 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 ħamest ijiem qabel l-operazzjoni. F’pazjenti li baqgħu jieħdu l-kura fil-ħamest ijiem ta’ qabel l-operazzjoni ta’ trapjant ta' bajpass, ir-rata ta’ avvenimenti kienet ta' 9.6% għal clopidogrel miżjud ma’ ASA, u 6.3% għal placebo miżjud ma’ ASA.

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

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

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

*Lista f’forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

Reazzjonijiet avversi oħra li seħħew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mniżżlin fit-tabella hawn taħt. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn il-konvenzjonijiet: komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F’kull sistema tal-klassifika 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 ħafna, mhux magħruf** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika |  | Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja | Newtropenja, inkluża newtropenja severa | Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenja, anemija |
| Disturbi fil-qalb |  |  |  | Sindrome ta’ Kounis (anġina allerġika vasospastika / infart mijokardijaku allerġiku) f’kuntest ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għal clopidogrel\* |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |  |  | Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi. Reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta’ thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)\*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista’ jwassal għal ipogliċemija severa speċjalment f’pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)\* |
| Disturbi psikjatriċi |  |  |  | Alluċinazzjonijiet, konfużjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  | Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b’eżitu fatali), uġigħ ta’ ras, parestiżja, sturdament |  | Tibdiliet fit-togħma, agewsja |
| Disturbi fl-għajnejn |  | Fsada fl-għajn (tal-konġuntiva, okulari, tar-retina) |  |  |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika |  |  | Vertigo |  |
| Disturbi vaskulari | Ematoma |  |  | Emorraġija serja, emorraġija ta’ ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Epistassi |  |  | Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospażmu, pulmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika |
| Disturbi gastro-intestinali | Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġigħ addominali, dispepsja | Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gas fl-istonku | Emorraġija tar-retroperitonew | Emorraġija gastro-intestinali u tar-retroperitonew b’eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |  |  | Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Tbenġil | Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura) |  | Dermatite bulloża (nekroliżi tossika ta’ l-epidermide, Sindromu ta’ Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), anġjoedima, sindromu ta’ sensittività eċċessiva kkawżat mill-mediċina, raxx kkawżat mill-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema, lichen planus |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider |  |  | Gajnikomastja |  |
| Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-għadam |  |  |  | Fsada muskolu-skeltrali (emartrożi), artrite, artralġja, majalġja |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja |  | Ematurja |  | Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demm |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Fsada fis-sit tat-titqib |  |  | Deni |
| Investigazzjonijiet |  | Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-għadd tan-newtrofili jonqos, l-għadd tal-plejtlits jonqos |  |  |

\* Informazzjoni li għandha x’taqsam ma’ clopidogrel b’frekwenza “mhux magħrufa”.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva wara teħid ta’ clopidrogel tista’ twassal għall żieda fil-ħin ta’ dmija u komplikazzjonijiet ta’ dmija sussegwenti. Terapija adekwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attivita` farmakoloġika ta’ clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittieħed azzjoni malajr minħabba li l-ħin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlets jista’ jaqleb l-effetti ta’ clopidogrel.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta’ l-aggregazzjoni tal-plejtlets eskl. heparin, 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-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minħabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits iseħħ b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimulata minn agonisti oħra barra ADP 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 adekwata ta' plejtlits.

*Effetti farmakodinamiċi*

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

*Effikaċja klinika u sigurtà*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ clopidogrel kienu evalwati f’5 studji *double blind* li involvew ’il fuq minn 100,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta’ clopidogrel ma’ ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT,CHANCE, POINT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma’ ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

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

Clopidogrel naqqas b’mod sinifikanti l-inċidenza ta’ avvenimenti iskemiċi ġodda (infart mijokardijaku ta’ l-aħħar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma’ ASA. Fl-analiżi ta’ l-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fil-grupp ta’ clopidogrel u 1 020 avveniment b’ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv (RRR) ta’ 8.7%, [95% CI: minn 0.2 għal 16.4]; p=0.045), li jikkorrispondi, għal kull 1 000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma’ 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalita` totali bħala punt sekondarju ta’ tmiem m’urietx xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8%) u ASA (6.0%).

F’analiżi tas-sottogrupp permezz ta’ kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b’relevanza statistika ta’ p=0.003) f’pazjenti li ddaħħlu minħabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta’ infart mijokardijaku) (RRR = 23.7%; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b’mod sinifikanti minn ASA) f’pazjenti b’puplesija (RRR = 7.3%; CI: minn -5.7 sa 18.7 [p=0.258]). F’pazjenti li ddaħħlu fil-prova minħabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0%; CI: minn -22.5 sa 11.7 [p=0.639]).Barra minn hekk, l-analiżi tas-sottogrupp skond l-eta` ssuġġeriet li l-benefiċċju ta’ clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f’pazjenti ≤75 sena.

Billi l-prova CAPRIE ma kellhiex is-saħħa li tevalwa l-effikaċja ta’ sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fit-tnaqqis relattiv fir-riskju bejn kondizzjonjiet 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 (anġina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f’24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta’ uġigħ 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-ogħla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta’ 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) jew il-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma’ ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F’CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta’ antagonista għar-riċetturi GPIIb/IIIa fl-istess ħin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta’ dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma ġietx affettwata b’mod sinifikanti bit-terapija ta’ heparin li ngħatat fl-istess ħin.

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 transluminali perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta’ tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta’ 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta’ studju ta’ 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta’ kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta’ clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li kompla r-riskju ta’ emorraġija (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 tirrisondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta’ 14% fir-riskju relattiv) (95% CI ta’ 6%-21%, p= 0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta’ l-inċidenza ta’ MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma ġiex osservat effett fuq ir-rata ta’ kemm il-pazjenti kellhom jerġgħu jiddaħħlu l-isptar għall-anġina instabbli.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li daħlu fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta’ infart mijokardijaku b’ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża qawwija inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1752) jew il-plaċebo (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-anġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex joħrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-anġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-anġjografija, l-punt primarju u aħħari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li joħrog mill-isptar. Il-grupp ta’ pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥65 sena. It-total ta’ 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitiċi (speċifiċi ghall-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-plaċebo laħqu l-punt primarju u aħħari, li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta’ 6.7% u 36% ta’ tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p <0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd ta’ l-arterji assoċjati ma’ infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi speċifikati minn qabel li jinkludu l-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta’ sustanza fibrinolitika jew heparin użat.

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

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

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

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta’ P2Y12 , ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f’avvenimenti iskemiċi rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minħabba stent (ST- *stent thrombosis* ), infart mijokardijaku (MI *myocardial infarction* ), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS ġiet 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 seħħew 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-Plejtlits wara sindromu Koronarju akut- Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Din il-prova open-label u magħmula b’mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta’ intervent koronarju perkutaneju (PCI - *percutaneous coronary intervention*). Pazjenti fuq l-aspirina u inibitur aktar qawwi ta’ P2Y12 u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħżula biex jaqilbu għal doża fissa ta’ aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtlits permezz ta’ żewġ sustanzi (DAPT -*de-escalated dual antiplatelet therapy*)) jew ikompli l-iskeda ta’ dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

B’mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b’Infart Mijokardijaku b’elevazzjoni tal-ST (STEMI *ST-elevation-MI*) jew Infart Mijokardijaku mingħajr elevazzjoni tal-ST (NSTEMI-*non-ST-elevation-MI*) jew anġina 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 għaż-żewġ gruppi kien ta’ 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taħt studju kienu simili għaż-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, seħħ 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 minħabba li kien hemm inqas avvenimenti ta’ fsada ,mingħajr ma ġiet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemiċi (p=0.36), waqt li BARC ≥2 episodji ta’ fsada seħħ 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 seħħew 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-Plejtlits fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejtlits 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 ntgħażlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Ġranet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Ġranet 8-14) (n=1304), flimkien ma’ ASA (<100 mg/ġurnata). F’Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejtlits (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-plejtlits (HPR - high platelet reactivity ) . Jekk l-HPR≥46 unità, il-pazjenti reġgħu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta’ prasugrel 5 jew 10 mg/ġ għal 11.5 xhur; jekk l-HPR<46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/ġ għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-fergħa tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew segwiti għal sena.

Il-punt finali primarju (l-inċidenza meħuda kollha flimkien ta’ mewt kardjovaskulari, MI, puplesija u fsada BARC ta’ grad ≥2 wara 12-il xahar) intlaħaq u wera li ma kienx hemm inferjorità – Ħamsa u disgħin 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-Plejtlits (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 ġie evalwat f’żewġ studji magħmula b’mod arbitrarju u ssponsorjati mill-investigatur (ISS- *investigator-sponsored studies*) – CHANCE u POINT – bit-tagħrif mill-eżitu tal-istudju jkunu dwar l-effikaċja u s-sigurtà klinika.

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

Din il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo, *double-blinded*, multiċentrika u magħmula b’mod arbitrarju kienet tinkludi 5,170 pazjent Ċiniż b’TIA akut (punteġġ ABCD2 ≥4) jew bi puplesija akuta minuri (NIHSS ≤3). Il-pazjenti fiż-żewġ gruppi rċevew 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 rċevew 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 rċevew verżjoni ta’ placebo ta’ clopidogrel fl-ewwel jum sad-90 jum u ASA f’doża ta’ 75 mg kuljum mit-2 jum sa jum 90.

Ir-riżultat primarju t’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-iżjed lejn il-Plejtlits f’TIA Ġdid jew Puplesija Iskemika Minuri*)

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

Ir-riżultat primarju t’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 rċevew clopidogrel flimkien ma’ ASA meta mqabbel ma’ 160 pazjent (6.5%) li rċevew 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 rċevew clopidogrel flimkien ma’ ASA meta mqabbel ma’ 155 pazjent (6.3%) li rċevew 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 rċevew clopidogrel flimkien ma’ ASA u f’10 mill-2,449 pazjent (0.4%) li rċevew ASA waħdu (*HR*, 2.32; 95% *CI*, 1.10 to 4.87; P = 0.02). Emorraġija minuri seħħet f’40 pazjent (1.6%) li rċevew clopidogrel flimkien ma’ ASA u f’13 (0.5%) li rċevew ASA waħdu (*HR*, 3.12; 95% *CI*, 1.67 to 5.83; P = 0.001).

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

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

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

*Fibrillazzjoni atrijali*

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

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

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

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

Il-kriterji prinċipali sabiex pazjent ikun eskluż kienu mard minn ulċera peptika ddokumentata f’dawn l-aħħar 6 xhur; emorraġija intraċerebrali preċedenti; tromboċitopinja sinifikanti (għadd tal-plejtlits < 50 x 109/l); il-bżonn ta’ clopidogrel jew antikoagulanti orali (OAC); jew intolleranza għal xi wieħed miż-żewġ sustanzi.

Tlieta u sebgħin fil-mija (73 %) tal-pazjenti li ġew irreġistrati fl-istudju ACTIVE-A ma kinux kapaċi jieħdu l-VKA minħabba l-evalwazzjoni tat-tobba, in-nuqqas ta’ kapaċità li joqgħodu għall-monitorġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), kellhom tendenza li jaqgħu jew li jweġġgħu 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 jieħu l-VKA.

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

In-numru ta’ pazjenti li laħqu l-indikatur ewlieni (iż- żmien sakemm 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 plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta’ 11.1%; 95% CI ta’ 2.4% sa 19.1%; p=0.013), l-iżjed minħabba t-tnaqqis kbir fl-inċidenza ta’ puplesiji. Puplesiji seħħew f’296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f’408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo + 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 jogħlew u li sar f’86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta’ età f’riskju ta’ trombożi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f’dożi konsekuttivi ta’ 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B’doża ta’ 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta’ inibizzjoni ta’ 49.3% (5 µM ta’ aggregazzjoni tal-plejtlits ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta’ adulti li jieħdu 75 mg/ġurnata ta’ Plavix.

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

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

*Assorbiment*

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

*Distribuzzjoni*

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

*Bijotrasformazzjoni*

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b’mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metaboliċi: 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.

Cmax  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. Cmax  iseħħ madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

*Eliminazzjoni*

Wara doża orali ta’ clopidogrel 14C-tikkettat fil-bniedem, bejn wieħed u ieħor 50% kien mneħħi fl-urina u bejn wieħed u ieħor 46% ħareġ fl-ippurgar fl-intervall ta’ 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta’ 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wieħed u ieħor ta’ 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħħija 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 farmakokinetiċi kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analiżi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19\*1 jikkorrispondi ma' metaboliżmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f’metabolizzaturi dgħajfa Asjatiċi. Alleli oħra assoċjati ma' metaboliżmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, u \*8. Persuna li hija metabolizzatur dgħajjef 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’saħħtu, 10 f’kull wieħed mill-erba’ gruppi ta’ metabolizzaturi ta’ CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajjef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b’300 mg segwita b’75 mg/jum u 600 mg segwita b’150 mg/jum, kull wieħed għal total ta’ 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b’63‑71% meta mqabbla ma’ metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b’IPA medja (5 μM ADP) ta’ 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma’ IPA ta’ 39% (24 siegħa) u 58% (Jum  5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum  5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dgħajfa rċevew 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 rċevew is-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg, u simili għall-gruppi ta’ metabolizzaturi l-oħra ta’ CYP2C19 li rċevew is-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg. Sistema ta’ dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta’pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

Konsistenti ma’ dawn ir-riżultati, f’meta-analiżi 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 μM ADP) tnaqqset b’differenzi fl-IPA ta’ 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma’ metabolizzaturi estensivi.

L-influwenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f’pazjenti kkurati bi clopidogrel ma ġietx evalwata f’provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Saru numru ta’analiżijiet retrospettivi; 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 ogħla ta’ avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardijaku u puplesija) jew trombożi minn stent meta mqabbla ma’ metabolizzaturi estensivi.

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

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

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-agreggrazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f’persuni f’saħħithom, madankollu it-titwil fil-ħin tad-dmija kien simili għal dak osservat f’persuni f’saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta’ clopidogrel kuljum.Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

*Indeboliment epatiku*

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

*Razza*

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

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

Waqt 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 ġiet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta’ 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta’ effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma ġiex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b’doża terapewtika.

F’dożi għolja ħafna, ġiet irrapurtata tollerabilita` baxxa fiż-żaqq (gastrite, erożjonijiet gastriċi u/jew rimettar) ta’ clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

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

Clopidogrel ma ntwera li kellu l-ebda effett fuq il-fertilita` tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha joħorġu fil-ħalib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effett dirett (ftit tossiċita`), jew effett indirett (ma jintiegħemx tajjeb).

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

*Qalba*:

Mannitol (E421)

Macrogol 6000

Microcrystalline cellulose

Hydrogenated castor oil

Low-substituted hydroxypropylcellulose

*Rita*:

Hypromellose (E464)

Lactose monohydrate

Triacetin (E1518)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide aħmar (E172)

*Sustanza li tagħti l-lostru:*

Carnauba wax

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

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

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

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

Folji tal-aluminju ta’ doża waħda f'kaxxi tal-kartun li fihom 4x1, 10x1, 30x1 u 100x1 pilloli miksijin b'rita.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Franza

**8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

EU/1/98/069/001 – Kaxex ta’ 28 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/002 - Kaxex ta’ 50x1 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/003 - Kaxex ta’ 84 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/004 - Kaxex ta’ 100 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/005 - Kaxex ta’ 30 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/006 - Kaxex ta’ 90 pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/007 - Kaxex ta’ 14-il pillola miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/011 - Kaxex ta’ 7 pilloli miksija b’rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/013 - Kaxex ta’ 28 pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/014 - Kaxex ta’ 50x1 pilloli miksijin b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/015 - Kaxex ta’ 84 pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/016 - Kaxex ta’ 100 pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/017 - Kaxex ta’ 30 pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/018 - Kaxex ta’ 90 pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/019 - Kaxex ta’ 14-il pillola miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/020 - Kaxex ta’ 7 pilloli miksija b’rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

EU/1/98/069/008 – Kaxex ta’ 4x1 pilloli miksijin b’rita ġo folji ta’ doża waħda kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/009 – Kaxex ta’ 30x1 pilloli miksijin b’rita ġo folji ta’ doża waħda kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/010 – Kaxex ta’ 100x1 pilloli miksijin b’rita ġo folji ta’ doża waħda kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/012 – Kaxex ta’ 10x1 pilloli miksijin b’rita ġo folji ta’ doża waħda kollha kemm huma tal-aluminju

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta’ Lulju 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta’ Ġunju 2008

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

JJ xahar SSSS

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

**ANNESS II**

1. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

- Plavix 75 mg pilloli miksijin b'rita

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc cedex

Franza

Delpharm Dijon

6, Boulevard de l’Europe

F-21800 Quétigny

Franza

Sanofi S.r.l.

Strada Statale 17, Km 22

67019 Scoppito (AQ) – L-Italja

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Franza

- Plavix 300 mg pilloli miksijin b'rita

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc cedex

Franza

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati 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’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Plavix 75 mg pillola miksija b’rita

clopidogrel

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

Kull pillola fiha75 mg ta’ clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

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

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

28 pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

50x1 pilloli miksijin b’rita

84 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

100 pillola miksija b’rita

14-il pillola miksija b’rita

7 pilloli miksija b’rita

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS [XX/SSSS]

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

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

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

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie – F-75008 Paris

Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-KUMMERĊ** |

EU/1/98/069/001 28 pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/002 50x1 pilloli miksijin b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/003 84 pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/004 100 pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/005 30 pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/006 90 pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/007 14–il pillola miksija b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/011 7 pilloli miksijin b’rita f’folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/013 28 pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/014 50x1 pilloli miksijin b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/015 84 pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/016 100 pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/017 30 pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/018 90 pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/019 14–il pillola miksija b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/020 7 pilloli miksijin b’rita f’folji kollha kemm huma tal-aluminju

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

Plavix 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA / 7, 14, 28 jew 84 pillola**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Plavix 75 mg pilloli miksija b’rita

clopidogrel

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS {XX/SSSS}

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

Ġranet tal-ġimgħa

T

Tl

E

Ħ

Ġ

S

Ħ

Ġimgħa 1

Ġimgħa 2 (għall-kaxxa ta’ 14, 28 u 84 pilloli)

Ġimgħa 3 (għall-kaxxa ta’ 28 u 84 pilloli)

Ġimgħa 4 (għall-kaxxa ta’ 28 u 84 pilloli)

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI**

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

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Plavix 75 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS {XX/SSSS}

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

1. **OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Plavix 300 mg pilloli miksija b’rita

clopidogrel

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

Kull pillola fiha 300 mg ta’ clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

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

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

4x1 pilloli miksija b’rita

30x1 pilloli miksija b’rita

100x1 pilloli miksija b’rita

10x1 pilloli miksija b’rita

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu

Użu orali

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN** |

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris – Franza

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/98/069/008 4x1 pilloli miksija b’rita f’folji ta’ doża wada kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/009 30x1 pilloli miksija b’rita f’folji ta’ doża wada kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/010 100x1 pilloli miksija b’rita f’folji ta’ doża wada kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/069/012 10x1 pilloli miksija b’rita f’folji ta’ doża wada kollha kemm huma tal-aluminju

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

Plavix 300 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA 4x1, 10x1, 30x1 jew 100x1 pilloli**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Plavix 300 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

sanofi-aventis groupe

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lott:

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Plavix 75 mg pilloli miksija b’rita**

clopidogrel

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

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

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Plavix u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Plavix
3. Kif għandek tieħu Plavix
4. Effetti sekondarju possibbli
5. Kif taħżen Plavix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Plavix u gћalxiex jintuża**

Plavix fih clopidogrel u jifforma parti minn grupp ta’ mediċini msejħa prodotti mediċinali ta’ kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħar ħafna fid-demm, li jinġemġħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta’ kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ trombożi).

Plavix jittieħed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep tad-demm (trombi) jifformaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjaħ aterotrombosi, li jista’ jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Ingħatajt Plavix 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 aterosklerożi), u
* Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
* Kellek uġigħ sever f’sidrek magħruf bħala anġina 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 djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.. Inti tista’ wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid ( sustanza li tinsab f’ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġigħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jifformaw ċapep ta’ demm).
* Kellek sintomi ta’ puplesija li jgħaddu f’perijodu qasir ta’ żmien ( magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija 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 tissejjaħ ‘fibrillazzjoni atrijali’ u ma tistax tieħu mediċini magħrufa bħala ‘antikoagulanti orali’ (mediċini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jħallux li jifformaw ċapep ġodda tad-demm u ma jħallux 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-teħid flimkien ta’ Plavix u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Plavix u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista’ tieħu ‘l-antikoagulanti orali’. u m’għandekx riskju ta’ fsada maġġura.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Plavix**

**Tiħux Plavix:**

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

Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tgħodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, ħu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Plavix.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tgħodd għalik, ħu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Plavix:

* 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 serja riċenti;

- 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 tbati minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
* jekk kellek xi allerġija jew reazzjoni għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
* jekk kellek storja ta’ passat mediku t’emorraġija fil-moħħ li ma kinitx minħabba xi trawma

Waqt li qiegħed/qiegħda tieħu Plavix:

* Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
* Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irqaq, flimkien ma' jew mingħajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’).
* Jekk taqta' x'imkien jew tweġġa', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek billi ma tħallix 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 ħiereġ jinkwetak, għandek 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-mediċina lit-tfal għax ma taħdimx.

**Mediċini oħra u Plavix**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċina oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta’ Plavix u viċe-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tieħu

* mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
* sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d-demm,
* mediċina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġigħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,,
* l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
  + ticlopidine, sustanza 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-taqlib tal-istonku
* fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
* efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali (użati għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),
* carbamazepine, mediċina għat-trattament ta’ xi forom tal-epilessija,
* moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
* repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
* paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
* opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b’clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta’ wġigħ sever)

Jekk ħassejt uġigħ qawwi f’sidrek (anġina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija ħafifa fis-severità tagħha, jista’ jingħatalek Plavix flimkien ma’ acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f’ħafna mediċini użati biex itaffu l-uġigħ 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.

**Plavix ma’ ikel u xorb**

Plavix jista’ jittieħed ma’ l-ikel jew mingħajru.

## Tqala u treddigħ

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

Qabel ma tibda tieħu Plavix, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispiżjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Plavix, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux clopidrogrel 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 tieħu din il-mediċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta’ l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Plavix m’għandux jaffettwa is-sewqan jew it-tħaddim ta’ magni.

**Plavix fih lactose**

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

**Plavix fih castor oil idroġenat**

Dan jista’ jikkawża taqlib ta’ l-istonku jew dijarrea

**3. Kif gћandek tieћu Plavix**

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

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejħa li tissejjaħ ‘fibrillazzjoni atrijali’ (il-qalb li qiegħda tħabbat b’mod irregolari) hija ta’ pillola waħda ta’ 75mg ta’ Plavix kuljum, meħuda mill-ħalq b’tazza ilma, ma’ l-ikel jew fuq stonku vojt u fl-istess ħin kull ġurnata.

Jekk kellek uġigħ sever f’sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista’ jagħtik 300 mg ta’ Plavix (pillola 1 ta' 300 mg jew 4 pilloli ta’ 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta’ pillola waħda ta’ 75 mg Plavix 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 li kienet ħafifa fis-severità tagħha, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik 300 mg ta’ Plavix (pillola 1ta’ 300 mg jew 4 pilloli ta’ 75 mg) darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad, id-doża rrakkomandata hija ta’ pillola waħda ta’ 75 mg ta’ Plavix kuljum kif deskritt aktar ’il fuq flimkien ma’ acetylsalicylic acid għal 3 ġimgħat. Imbagħad it-tabib se jagħmillek riċetta għal jew Plavix waħdu jew acetylsalicylic acid waħdu.

Għandek tieħu Plavix sakemm it-tabib jibqa’ jagħmillek ir-riċetta.

**Jekk tieħu Plavix aktar milli suppost**

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta’ l-emerġenza ta’ l-eqreb sptar minħabba r-riskju ogħla ta’ fsada.

**Jekk tinsa tieħu Plavix**

Jekk tinsa tieħu xi doża ta’ Plavix, iżda tiftakar fit-12-il siegħa ta’ wara, ħu l-pillola mill-ewwel, imbagħad ħu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

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

Għall-pakketti ta’ 7, 14, 28 u 84 pilloli, tista’ tiċċekkja l-ġurnata li fiha ħadt l-aħħar il-pillola ta’ Plavix billi tirreferi għall-kalendarju stampat fuq il-folja.

**Jekk tieqaf tieħu Plavix**

**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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**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-demm.
* 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 irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’ ).
* nefħa fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allerġika.

**L-iżjed effett komuni rrappurtat b’Plavix hija l-fsada.** Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil*,* ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda)*,* tinfaraġ*,* demm fl-awrina. F’numru żgħir ta’ każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

**Jekk tbati minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tieħu Plavix**

Jekk taqta' x'imkien jew tweġġa', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek billi ma tħallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li ħiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’).

**Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

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

Dijarea, uġigħ addominali, indiġestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

Uġigħ ta’ ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta’ tnemnim u tirżiħ.

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

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffejra; uġigħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġigħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allerġiċi ġeneralizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta’ sħana ma’ ġismek kollu b’skonfort ġenerali f’daqqa sakemm tħossok ħażin); nefħa fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allerġika fil-ġilda; uġigħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġigħ fil-ġogi; uġigħ 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’ sensittività eċċessiva b’uġigħ 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, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

1. **Kif taħżen Plavix**

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

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

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

Jekk Plavix huwa fornut ġo folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, aħżen f’temperatura taħt 30°C.

Jekk Plavix huwa fornut ġo folji kollha kemm huma ta’ l-aluminju, din m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi sinjali visibli ta’ deterjorament.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Plavix**

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

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 ‘Plavix fih il-lactose’ u Plavix fih il-castor oil idroġenat’):

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

**Kif jidher Plavix u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksija b’rita ta’ Plavix 75 mg huma tondi, konvessi miż-żewġ naħat, ta’ kulur roża, bin-numru ‘75’ imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru ‘1171’ imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Plavix huwa fornut f’kaxex tal-kartun li fihom :

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie - F-75008 Paris – Franza

Manifatturi:

Sanofi Winthrop Industrie

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

jew

Delpharm Dijon

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

jew

Sanofi S.r.l.

Strada Statale 17, Km 22

67019 Scoppito (AQ) – L-Italja

jew

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Franza

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  Tel: +370 5 2755224 |
| **България**  SANOFI BULGARIA EOOD  Тел: +359 (0)2 970 53 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 3488 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536 389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’ Xahar SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini[http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)/

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Plavix 300 mg pilloli miksija b’rita**

clopidogrel

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

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

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Plavix u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Plavix
3. Kif għandek tieħu Plavix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Plavix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. **X’inhu Plavix u għalxiex jintuża**

Plavix fih clopidogrel u jifforma parti minn grupp ta’ mediċini msejħa prodotti mediċinali ta’ kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħar ħafna fid-demm, li jinġemġħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta’ kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ trombożi).

Plavix jittieħed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li ċapep tad-demm (trombi) jifformaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjaħ aterotrombosi, li jista’ jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Ingħatajt Plavix 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 aterosklerożi), u
* Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
* Kellek uġigħ sever f’sidrek magħruf bħala anġina 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 djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.. Inti tista’ wkoll tingħata mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid ( sustanza li tinsab f’ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġigħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jifformaw ċapep ta’ demm).
* Kellek sintomi ta’ puplesija li jgħaddu f’perijodu qasir ta’ żmien ( magħruf ukoll bħala attakk iskemiku momentanju) jew puplesija 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 tissejjaħ ‘fibrillazzjoni atrijali’ u ma tistax tieħu mediċini magħrufa bħala ‘antikoagulanti orali’ (mediċini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jħallux li jifformaw ċapep ġodda tad-demm u ma jħallux 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-teħid flimkien ta’ Plavix u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Plavix u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista’ tieħu ‘l-antikoagulanti orali’. u m’għandekx riskju ta’ fsada maġġura.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Plavix**

**Tiħux Plavix:**

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

Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tgħodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, ħu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Plavix.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tgħodd għalik, ħu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Plavix:

* 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 serja riċenti;

- 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 tbati minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
* jekk kellek xi allerġija jew reazzjoni għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
* jekk kellek storja ta’ passat mediku t’emorraġija fil-moħħ li ma kinitx minħabba xi trawma

Waqt li qiegħed/qiegħda tieħu Plavix:

* Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).
* Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jidher bħal tikek ħomor irqaq, flimkien ma' jew mingħajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’).
* Jekk taqta' x'imkien jew tweġġa', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek billi ma tħallix 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 ħiereġ jinkwetak, għandek 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-mediċina lit-tfal għax ma taħdimx.

**Mediċini oħra u Plavix**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta’ Plavix u viċe-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tieħu

* mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
* sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d-demm,
* mediċina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġigħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,,
* l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
  + ticlopidine, sustanza 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-taqlib tal-istonku
* fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
* efavirenz, jew mediċini oħra antiretrovirali (użati għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),
* carbamazepine, mediċina għat-trattament ta’ xi forom tal-epilessija,
* moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
* repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
* paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer
* opjodi: waqt li qed/a tirċievi trattament b’clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta’ wġigħ sever)

Jekk ħassejt uġigħ qawwi f’sidrek (anġina mhux stabbli jew attakk tal-qalb), attakk iskemiku momentanju jew puplesija ħafifa fis-severità tagħha, jista’ jingħatalek Plavix flimkien ma’ acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f’ħafna mediċini użati biex itaffu l-uġigħ 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.

**Plavix ma’ ikel u xorb**

Plavix jista’ jittieħed mal-ikel jew mingħajru.

## Tqala u treddigħ

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

Qabel ma tibda tieħu Plavix, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispiżjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Plavix, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux clopidrogrel 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 tieħu din il-mediċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta’ l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Plavix m’għandux jaffettwa is-sewqan jew it-tħaddim ta’ magni.

**Plavix fih il-lactose**

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

**Plavix fih il-castor oil idroġenat**

Dan jista’ jikkawża taqlib tal-istonku jew dijarrea

**3. Kif għandek tieħu Plavix**

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

Id-doża rrakkomandata, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejħa li tissejjaħ ‘fibrillazzjoni atrijali’ (il-qalb li qiegħda tħabbat b’mod irregolari) hija ta’ pillola waħda ta’ 75mg ta’ Plavix kuljum, meħuda mill-ħalq b’tazza ilma, ma’ l-ikel jew fuq stonku vojt u fl-istess ħin kull ġurnata.

Jekk kellek uġigħ sever f’sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista’ jagħtik 300 mg ta’ Plavix (pillola 1 ta' 300 mg jew 4 pilloli ta’ 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta’ pillola waħda ta’ 75 mg Plavix 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 li kienet ħafifa fis-severità tagħha, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik 300 mg ta’ Plavix (pillola 1ta’ 300 mg jew 4 pilloli ta’ 75 mg) darba fil-bidu tat-trattament. Imbagħad, id-doża rrakkomandata hija ta’ pillola waħda ta’ 75 mg ta’ Plavix kuljum kif deskritt aktar ’il fuq flimkien ma’ acetylsalicylic acid għal 3 ġimgħat. Imbagħad it-tabib se jagħmillek riċetta għal jew Plavix waħdu jew acetylsalicylic acid waħdu.

Għandek tieħu Plavix sakemm it-tabib jibqa’ jagħmillek ir-riċetta.

**Jekk tieħu Plavix aktar milli suppost**

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta’ l-emerġenza ta’ l-eqreb sptar minħabba r-riskju ogħla ta’ fsada.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

**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-demm.
* 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 irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’ ).
* nefħa fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allerġika.

**L-iżjed effett komuni rrappurtat b’Plavix hija l-fsada.** Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil*,* ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda)*,* tinfaraġ*,* demm fl-awrina. F’numru żgħir ta’ każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

**Jekk tbati minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tieħu Plavix**

Jekk taqta' x'imkien jew tweġġa', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minħabba l-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek billi ma tħallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demm. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demm li ħiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’).

**Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

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

Dijarea, uġigħ addominali, indiġestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

Uġigħ ta’ ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta’ tnemnim u tirżiħ.

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

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffejra; uġigħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġigħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allerġiċi ġeneralizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta’ sħana ma’ ġismek kollu b’skonfort ġenerali f’daqqa sakemm tħossok ħażin); nefħa fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allerġika fil-ġilda; uġigħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġigħ fil-ġogi; uġigħ 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’ sensittività eċċessiva b’uġigħ 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, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Plavix**

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

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

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta’ ħażna.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi sinjali visibli ta’ deterjorament.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Plavix**

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 300 mg ta’ clopidogrel (bħala hydrogen sulphate).

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 ‘Plavix fih il-lactose’ u Plavix fih il-castor oil idroġenat’):

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

**Kif jidher Plavix u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksija b’rita ta’ Plavix 300 mg huma oblungi, ta’ kulur roża, miksijin b’rita u bin-numru ‘300’ imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru ‘1332’ imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Plavix huwa fornut f’kaxex tal-kartun li fihom 4x1, 10x1, 30x1 u 100x1 pilloli ġo folji ta’ doża waħda magħmulin kollha kemm huma mill-aluminju. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jkunu għal skop kummerċjali.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie - F-75008 Paris – Franza

Manifattur:

Sanofi Winthrop Industrie

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**  UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  Tel: +370 5 2755224 |
| **България**  SANOFI BULGARIA EOOD  Тел: +359 (0)2 970 53 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel.: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 3488 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800 536 389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’ Xahar/SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini[http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)/

1. Age, Pressjoni tad-demm, Karatteristiċi kliniċi, Tul ta’ żmien u Dijanjosi ta’ Dijabete mellitus [↑](#footnote-ref-2)
2. *National Institutes of Health Stroke Scale* [↑](#footnote-ref-3)