

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid (ASA).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 48 mg ta' lactose.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid (ASA).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 48 mg ta' lactose u 0.81 mg Allura Red AC.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, sofor, b'forma ovali, bikonvessi, b'daq ta' madwar 14.5 mm × 7.4 mm imnaqqxa b'"CA2" fuq naħa waħda tal-pillola u "M" fuq in-naħa l-oħra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, roża, b'forma ovali, bikonvessi, b'daq ta' madwar 14.8 mm × 7.8 mm imnaqqxa b'"CA3" fuq naħa waħda tal-pillola u "M" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan huwa indikat għall-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti li diġà qegħdin jiehdu kemm clopidogrel u kemm acetylsalicylic acid (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan huwa prodott mediċinali magħmul minn żewġ prinċipji attivi b'doża fissa sabiex titkompla t-terapija fis-:

- Sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il-mewġa-Q) inklużi l-pazjenti fi proċess li titpoġġa stent wara intervent koronarju perkutaneju.
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat, f'pazjenti ttrattati bil-mediċini u eliġibbli għat-terapija trombolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požoloġija

Adulti u anzjani

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jingħata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jingħata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg/100 mg.

It-taħlita ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan f'doża fissa tintuża wara li l-ewwel tkun inbdiet it-terapija b'clopidogrel u ASA mogħtija b'mod separat u tingħata minflok il-prodotti individwali clopidogrel u ASA.

- *F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il-mewġa-Q):* Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif mill-provi 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). Jekk l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdmu kontra l-plejtlits.
- *F'pazjenti b'infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:* It-terapija għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju tal-użu ta' clopidogrel flimkien ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdmu kontra l-plejtlits.

Jekk taqbez doża:

- F'inqas minn 12-il siegħa wara l-hin skedat regolari: il-pazjenti għandhom minnufih jiehdu d-doża u mbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża fil-hin skedat tas-soltu u m'għandhomx jiehdu doża doppja.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment renali

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3). L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk f'dawn il-pazjenti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jintuża b'kawtela.

Indeboliment epatiku

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3). L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatesi emorraġika (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk f'dawn il-pazjenti Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jintuża b'kawtela.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Minhabba l-preżenza taż-żewġ komponenti fil-prodott mediċinali, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan huwa kontra-indikat f'każ ta':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorragija fil-qurriegħa tar-ras.

Barra minn hekk, minhabba l-preżenza ta' ASA, l-użu tiegħu huwa wkoll kontra-indikat f':

- Sensittività eċċessiva għall-mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs) u sindromu ta' aźma, rinite u qarnit fl-immieher. Pazjenti li diġà jbatu minn mastoċistosi, fejn l-użu ta' acetylsalicylic acid f'dawn il-pazjenti jista' jikkawża reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu xokk għas-sistema ċirkulatorja b'hmura fil-wieċ u fl-għonq, ipotensjoni, takikardija u rimettar).
- Indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).
- It-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi ematoloġiċi u ta' fsada

Minhabba r-riskju ta' fsada u ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu kkunsidrati mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l-plejtlets, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jintuża b'kawtela ma' pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kondizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'NSAIDs oħra li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, heparin jew inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), indutturi qawwija ta' CYP2C19, trombolitiċi 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 ġimghat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ma' antikoagulant li jittieħdu b'mod orali billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.5).

Qabel ma jittieħed xi prodott mediċinali ġdid u qabel ma tiġi pplanata xi operazzjoni, il-pazjenti għandhom jinformat lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qegħdin jieħdu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Meta tkun qed tiġi kkunsidrata xi operazzjoni li mhijiex urgenti, il-bżonn ta' terapija doppja kontra l-plejtlits għandha tiġi riveduta u għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' sustanza waħda għal kontra l-plejtlits. Jekk għal żmien temporanju l-pazjenti jkollhom iwaqqfu t-terapija kontra l-plejtlits, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jitwaqqaf minn 7 ijiem qabel l-operazzjoni.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan itawwal iż-żmien tad-dmija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom qtugħ b'tendenza li jnixxi d-demem (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu mgħarrfa li d-demem jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf meta jieħdu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u għandhom jinformat lill-ispeċjalista tagħhom dwar kull fsada li mhix tas-soltu (post jew kemm damet).

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

Ġiet irrapurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT) b'mod rari ħafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenija u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jaħdmux b'mod normali jew deni. PTT hija kondizzjoni li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluż il-plażmaferezi.

Emofilja akkwizita

Ġiet irrapportata l-emofilja akkwizita wara l-użu ta' clopidogrel. F'kazijiet ikkonfermati u izolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attivata (aPTT) bi fsada jew minghajr, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akkwizita. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermata ta' emofilja akkwizita għandhom jiġu mmanigġgati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija

Ġie muri li f'pazjenti li kellhom attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija u li huma f'riskju għoli li jerga' jkollhom xi avvenimenti iskemiċi, it-teħid flimkien ta' clopidogrel u ASA jżid l-emorraġġi maġġuri. Għalhekk, f'sitwazzjonijiet kliniċi fejn m'hemmx provi li din l-assoċjazzjoni hija ta' benefiċċju, dan it-teħid flimkien għandu jiġi mogħti b'kawtela.

Ċitokromu P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel, fid-dożi rakkomandati, 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.

Minhabba l-fatt li CYP2C19 huwa parzjalment involut fil-metabolizzazzjoni ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġu skoragġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP2C19 huwa mistenni li jwassal għal zieda fil-livelli mediċinali tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jista' jżid ir-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' indukturi qawwija ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

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

Hemm bżonn ta' kawtela minhabba ASA

- F'pazjenti b'passat mediku ta' aźma jew disturbi allergiċi minhabba li jiżdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dozi baxxi ta' ASA jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' urate.
- Fit-tfal taħt it-18-il sena, hemm il-possibiltà ta' relazzjoni bejn ASA u s-sindromu ta' Reye meta ASA jingħata lit-tfal. Is-sindromu ta' Reye hija marda rari ħafna li tista' tkun fatali.
- Dan il-prodott mediċinali jrid jingħata taħt superviżjoni medika stretta f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) minhabba r-riskju ta' emolisi (ara sezzjoni 4.8).
- L-alkoħol jista' jżid ir-riskju ta' ferita gastrointestinali meta jittiehed flimkien ma' ASA. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju ta' ferita gastrointestinali u dmija waqt li qeġhdin jieħdu il-clopidogrel flimkien ma' ASA bl-alkoħol, speċjalment jekk il-konsum tal-alkoħol huwa kroniku jew eċċessiv. (Ara sezzjoni 4.5.)

Gastrointestinali (GI)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' ulċera peptika jew emorraġija gastro-dwodenali jew b'sintomi ħfief li juru xi disturbji fl-istonku jew ta' parti ta' fuq tal-imsaren għax dan jista' jkun minhabba ulċerazzjoni gastrika li tista' twassal għal emorraġija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġiġħ fl-istonku, ħruq fl-istonku, tqalligh, rimettar u jista' jkun hemm emorraġija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jseħħu f' kwalunkwe hin matul it-terapija. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta' ulċerazzjoni jew emorraġija gastro-intestinali anki jekk ma kienx hemm passat mediku ta' sintomi gastro-intestinali. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' effetti sekondarji gastro-intestinali u x'jistgħu jagħmlu jekk iseħħu. (Ara sezzjoni 4.8.) F'pazjenti li fl-istess hin qegħdin jirċievu wkoll nicorandil u NSAIDs inklużi ASA u LAS, hemm zieda fir-riskju għal kumplikazzjonijiet serji bħal ulċerazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni u emorraġija (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksi b'rita fihom Allura Red AC li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

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

Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada:

Hemm zieda fir-riskju ta' fsada minhabba l-potenzjal ta' effett addizzjonali. It-teħid fl-istess hin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Antikoagulanti li jittieħdu mill-ħalq

Mhux rakkomandat l-użu flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ma' antikoagulanti li jittieħdu b'mod orali 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 rċeview terapija għat-tul ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (ara sezzjoni 4.4).

Eparina

Fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minhabba clopidogrel, lanqas ma dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien mal-eparina ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u eparina, 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 mhumiex u eparini giet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà tat-teħid flimkien ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u sustanzi trombolitiċi oħra ma gietx stabbilita formalment u għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs

Fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom, it-teħid flimkien ta' clopidogrel u naproxen żied id-dmija moħbija gastro-intestinali. Minħabba f'hekk, l-użu flimkien mal-NSAIDs inklużi l-inibituri Cox-2 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif sperimentali jissuggerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' aspirina fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits meta dawn jingħataw fl-istess hin. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-incertezzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuża f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwex probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Metamizole

Metamizole jista' jnaqqas l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, meta jittieħdu flimkien. Għalhekk, din it-tahlita għandha tintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jieħdu doża baxxa ta' ASA għall-kardjoprotezzjoni.

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 ohra meħuda flimkien ma' clopidogrel

Indutturi ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' din l-enzima huwa mistenni li jwassal għal żieda fil-livelli mediċinali tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal żieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel kif ukoll għall-inibizzjoni tal-plejtlits, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

Minħabba l-fatt li CYP2C19 huwa parzjalment involut fil-metabolizzazzjoni ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

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

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

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

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

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

Terapiji anti-retrovirali (Anti-retroviral therapies – ART) msaħħa: Pazjenti bl-HIV ittrattati b' terapiji antiretrovirali msaħħin huma f' riskju oghla ta' avvenimenti vaskulari.

Ġie muri tnaqqis sinifikanti fl-inibizzjoni tal-plejtlits f' pazjenti bl-HIV ittrattati b' ART imsaħħa b' ritonavir jew b' cobicistat. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex ċara, kien hemm rapporti spontanji ta' pazjenti infettati bl-HIV ittrattati b' ART imsaħħa b' ritonavir, li reġġu kellhom avvenimenti ta' okkluzjoni wara intervent ta' tneħħija ta' ostruzzjoni jew li sofrew minn avvenimenti trombotiċi waqt skeda ta' trattament ta' kkargar b' clopidogrel. 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 inghata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Ukoll, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' gietx influwenzata b' mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital jew oestrogen.

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8: Ġie muri f' volontiera b' saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide giet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess 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).

Rosuvastatin: Ġie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' rosuvastatin f' pazjenti b' 1.4 darbiet (AUC) mingħajr effett fuq is-C_{max} wara l-ġhoti ripetut ta' doża ta' 75 mg clopidogrel.

Terapija oħra meħuda flimkien ma' ASA

Ġew irrapporati interazzjonijiet bejn ASA u l-prodotti mediċinali li ġejjin:

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone)

Hemm b'żonn ta' kawtela għax ASA jista' jinibixxi l-effetti tas-sustanzi urikosuriċi permezz tal-eliminazzjoni kompetitiva ta' aċidu uriku.

Methotrexate

Minhabba l-preżenza ta' ASA, methotrexate f' doži oghla minn 20 mg/ġimgħa għandu jintuża b' kawtela ma' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għax dan jista' jinibixxi t-tneħħija renali ta' methotrexate li jista' jwassal għal tossiċità fil-mudullun tal-ġadam.

Tenofovir

It-tehid fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil fumarate u l-NSAIDs jistgħu jżidu r-riskju ta' insuffiċjenza renali.

Valproic acid

It-tehid fl-istess hin ta' salicylates u valproic acid jista' jirriżulta f' tnaqqis fit-twahħil ta' valproic acid mal-proteini u l-inibizzjoni tal-metabolizmu ta' valproic acid li jwassal għal żieda fis-serum tal-livelli totali u liberi ta' valproic acid.

It-tilqima kontra l-varicella

Huwa rrakkomandat li pazjenti m'għandhomx jingħataw salicylates għal perijodu ta' sitt ġimgħat wara li jkunu rċevew it-tilqima kontra l-varicella. Seħhew każijiet ta' sindromu ta' Reye wara l-użu ta' salicylates waqt infezzjonijiet bil-varicella (ara sezzjoni 4.4).

Acetazolamide

Hija rrakkomandata l-kawtela meta s-salicylates jingħataw flimkien ma' acetazolamide għax hemm żieda fir-riskju ta' acidozi metabolika.

Nicorandil

F'pazjenti li fl-istess hin qegħdin jirċievu wkoll nicorandil u NSAIDs inklużi ASA u LAS, hemm żieda fir-riskju għal kumplikazzjonijiet serji bħal ulċerazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni u emorragija (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet oħra b'ASA

Interazzjonijiet mal-prodotti mediċinali li ġejjin b'dozi (anti-infjammatorji) oghla ta' ASA wkoll ġew irrappurtati: inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-angiotensin (ACE, angiotensin converting enzyme), phenytoin, imblokkaturi beta, diuretici, u agenti ipoglicemiċi orali.

Alkoħol

L-alkoħol jista' jżid ir-riskju ta' ferita gastrointestinali meta jittiehed flimkien ma' ASA. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju ta' ferita gastrointestinali u dmija waqt li qegħdin jieħdu il-clopidogrel flimkien ma' ASA bl-alkoħol, speċjalment jekk il-konsum tal-alkoħol huwa kroniku jew eċċessiv (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet oħra b'clopidogrel u ASA

Aktar minn 30,000 pazjent li pparteċipaw f' studji kliniċi ta' clopidogrel flimkien ma' ASA f'dozi ta' manteniment inqas minn jew daqs 325 mg ħadu numru ta' prodotti mediċinali fl-istess hin fosthom diuretici, beta-blokkanti, Inibituri ACE, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jnaqqsu l-livell ta' kolesterol fid-demm, vasodilataturi koronarji, sustanzi antidijabetiċi (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan ma' xi mediċini li s-soltu jingħataw lill-pazjenti b'mard aterotrombotiku.

Bħal fil-każ ta' inibituri orali ta' P2Y₁₂ oħra, l-għoti flimkien ta' agonisti tal-opjojdi potenzjalment jista' jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel preżumibbilment minħabba tbatil gastriku b'rata aktar baxxa. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrufa. Ikkunsidra l-użu ta' sustanza parenterali kontra l-plejlits f'pazjenti b'sindrome akut koronarju li jeħtieġ l-għoti flimkien ta' morfina jew agonisti tal-opjojdi oħrajn.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel/acetylsalicylic acid waqt it-tqala mhuwiex disponibbli. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandux jintuża waqt l-ewwel żewġ trimestri tat-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ kura b'clopidogrel/ASA.

Minhabba li fih ASA, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan huwa kontra-indikat waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Clopidogrel:

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

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

ASA:

Doži baxxi (sa 100 mg/kuljum):

Studji kliniċi jindikaw li doži sa 100 mg/kuljum ristretti għall-użu ostetrik, fejn ikun meħtieġ monitoraġġ speċjalizzat, jidhru li mhumiex perikolużi.

Doži ta' 100 – 500 mg/kuljum:

M'hemmx esperjenza klinika biżżejjed dwar l-użu ta' doži iżjed minn 100 mg/kuljum sa 500 mg/kuljum. Għalhekk, ir-rakkomandazzjonijiet aktar 'l isfel għal doži ta' 500 mg/kuljum u iżjed jgħoddu wkoll għal din is-selezzjoni ta' dożaġġ.

Doži ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

L-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandins jista' jaffettwa b'mod hżin it-tqala u/jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu. Tagħrif minn studji epidemologiċi jissuġġerixxu li hemm zieda fir-riskju ta' korrimment u ta' difett fil-formazzjoni kardijaka u ta' gastroskiżi wara l-użu ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins kmieni fit-tqala. Ir-riskju assolut ta' difett fil-formazzjoni kardjovaskulari żdied minn inqas minn 1% sa madwar 1.5%. Huwa maħsub li r-riskju jżdied bid-doża u b'kemm iddum il-kura. Gie muri li fl-annimali l-għoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Sal-24 ġimgha ta' amenorreja (il-5 xahar tat-tqala), acetylsalicylic acid m'għandux jingħata sakemm mhux verament bżonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuża minn mara li qieghda tipprova ssir tqala jew sal-24 ġimgha ta' amenorreja (il-5 xahar tat-tqala), għandha tintuża l-inqas doża possibbli u għall-inqas żmien possibbli.

Mill-bidu tas-sitt xahar ta' tqala, kull inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jista' jesponi:

- il-fetu għal:
 - tossicità kardjopulmonarja (għeluq prematur tad-ductus arteriosus u ipertensjoni pulmonarja);
 - disfunzjoni renali li tista' twassal għall-insuffiċjenza renali b'oligo-idroamnjozi;
- l-omm u t-tarbija tat-twelid, fl-aħħar tat-tqala, għall-:
 - possibbiltà li jittawwal iż-żmien ta' kemm jibqa' ġej demm, effett anti-aggreganti li jista' jseħh ukoll f'doži baxxi hafna;
 - inibizzjoni tal-kontrazzjonijiet uterini li twassal li l-hlas jittardja jew idum iżjed

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħar ta' ASA jinstabu fil-halib uman. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Fertilità

B'clopidogrel/acetylsalicylic acid m'hemm ebda tagħrif dwar il-fertilità. Studji li saru fl-animali wrew li clopidogrel ma jikkawżax tibdil fil-fertilità. Mhuwiex magħruf jekk id-doża ta' ASA f' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan taffettwax il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel gie evalwat għas-sigurtà f' iktar minn 42,000 pazjent li ħadu sehem fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 30,000 pazjent ikkurati b'clopidogrel flimkien ma' ASA u aktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati għal sena jew iktar. L-effetti avversi klinikament rilevanti li ġew osservati f'erba' studji kbar, l-istudju CAPRIE (studju li qabbel clopidogrel waħdu ma' ASA) u l-istudji CURE, CLARITY u COMMIT (studji li qabblu clopidogrel flimkien ma' ASA ma' ASA waħdu) huma diskussi hawn taht. B'mod ġenerali, f'CAPRIE, clopidogrel 75 mg/jum kien simili għal ASA 325 mg/jum irrispettivament mill-età, sess u razza. Minbarra l-esperjenza ta' studji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew irrapportati b'mod spontanju.

Id-dmija hija l-aktar reazzjoni komuni, irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll fl-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, fejn ġiet irrapportata l-aktar fl-ewwel xahar ta' kura.

F'CAPRIE, f'pazjenti li ngħataw clopidogrel jew ASA, kien hemm xi tip ta' dmija f'9.3% tal-każi. L-incidenza ta' każi severi kienet simili għal clopidogrel u għal ASA.

Fi CURE, ma kienx hemm eċċess ta' fsada maġġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' bypass graft tal-qalb f'pazjenti li waqqfu t-terapija iktar minn ħamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqghu jiehdu l-kura fil-ħamest ijiem sal-operazzjoni tal-bypass graft, ir-rata tal-avveniment kienet 9.6% għal clopidogrel flimkien ma' ASA, u 6.3% għal placebo flimkien ma' ASA.

F'CLARITY, kien hemm żieda totali fid-dmija fil-grupp ta' clopidogrel + ASA kontra l-grupp li ħadu biss ASA. L-incidenza ta' fsada maġġuri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta' sottogruppi ta' pazjenti migburin flimkien skond il-karatteristiċi tal-linja bażika, u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bit-terapija bl-eparina.

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li seħħew b'clopidogrel waħdu, b'ASA waħdu* jew b'clopidogrel flimkien ma' ASA jew matul l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzla fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza taġġhom hija definita skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà taġġhom bl-aktar serju jitniżżel l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi tad-demmu tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilja	Newtrogenija, li tinkludi newtrogenija severa	Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), insuffiċjenza tal-mudullun*, anemija aplastika, panċitopenija, bicitopenija*, agranuloċitosi tromboċitopenija severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija, anemija emolitika f' pazjenti b'insuffiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f' kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal acetylsalicylic acid* jew clopidogrel**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku*, mard ta' serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)** , sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f' pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)** sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-agħar*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija* , gotta* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija fil-qurriegħa (għew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali, speċjalment fl-anzjani), uġiġħ ta' ras, parestiżja, sturdament		Disturbi fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Dmija fl-għajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smiġħ* jew żanzin fil-widnejn (tinnitus)*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ġerħa ta' wara operazzjoni, vaskulite (li tinkludi Henoch-Schönlein purpura*), ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pnewmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minħabba acetylsalicylic acid*.

<p>Disturbi gastro-intestinali</p>	<p>Emorragija gastro-intestinali, dijarea, ugiġh addominali, dispepsja</p>	<p>Ulċera tal-istonku u ulċera tad-duodenum, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass fl-istonku</p>	<p>Emorragija minn wara l-peritonew</p>	<p>Emorragija gastro-intestinali u minn wara l-peritonew b'eżitu fatali, pankreatite. Disturbi gastro-intestinali tan-naħa ta' fuq tal-imsaren (esofagite, ulċerazzjoni esofageali, perforazzjoni, gastrite erosiva, dwodenite erosiva, ulċera/perforazzjoni gastro-dwodenali)*; disturbi gastro-intestinali tan-naħa t'isfel tal-imsaren (ulċeri tal-intestin iż-żgħir [geġunu u ilju] u l-kbir [kolon u rettu] kolite u perforazzjoni intestinali)*; sintomi gastrici u tan-naħa ta' fuq tal-imsaren* bħal gastralġja (ara sezzjoni 4.4); dawn ir-reazzjonijiet gastro-intestinali relatati ma' ASA jistgħu jew jistgħu ma jkunux assoċjati ma' emorragija u jistgħu jsehħu b'kwalunkwe doża ta' acetylsalicylic acid u kemm f'pazjenti b'sintomi ta' twissija jew mingħajr u kemm f'pazjenti li m'għandhomx passat mediku ta' avvenimenti gastro-intestinali serji*. Kolite (li tinkludi kolite ulċerativa jew limfoċitika), stomatite, pankreatite akuta fil-kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minħabba acetylsalicylic acid*.</p>
------------------------------------	--	--	---	---

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, ħsara lill-fwied, l-aktar epatoċellulari*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite kronika*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme, exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP)), anġjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS), raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus, eruzzjonijiet fil-ġilda li dejjem isehħu fl-istess post (fixed eruption)*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi				Demm fil-muskolu u fl-għadam (emartrozi), artrite, artralġija, majalġja

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Insuffiċjenza renali*, indeboliment renali akut (speċjalment f'pazjenti li diġà għandhom indeboliment renali, il-qalb ma tkunx qiegħda tikkumpensa, sindromu nefritiku jew kura fl-istess hin b'dijuretiċi)*, glomerulonefrite, jizzied il-livell tal-krejinin fid-dem.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tal-injezzjoni			Deni, edima*
Investigazzjonijiet		Jitwal il-hin biex jieqaf id-dem, jonqos l-għadd tan-newtrofili, jonqos l-għadd tal-plejtlits		

* Informazzjoni rrapportata f'informazzjoni ppubblikata għal ASA b'frekwenza "mhux magħrufa".

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Clopidogrel

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għall-żieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata. Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfuzjoni tal-plejtlits jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

ASA

Is-sintomi li ġejjin huma assoċjati ma' intossikazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, żanżin fil-widnejn, konfużjoni u sintomi gastrointestinali (tqalligħ, rimettar u uġiġħ gastriku).

B'intossikazzjoni severa jkun hemm disturbi serji fil-bilanċ acidu – alkaliniku. L-ewwel ikun hemm l-iperventilazzjoni li twassal għall-alkalozi respiratorja. Wara sseħħ l-aċidozi respiratorja minhabba l-effett inibitorju fuq iċ-ċentru respiratorju. Iku hemm ukoll l-aċidozi metabolika minhabba l-preżenza tas-saliċilati. Minhabba l-fatt li hafna drabi t-trabi u t-tfal kemm dawk kbar u kemm dawk ċkejnin jaslu għand it-tabib fi stat avanzat ta' intossikazzjoni, il-biċċa l-kbira tagħhom ikunu diġà laħqu l-istat ta' aċidozi.

Is-sintomi li ġejjin ukoll jistgħu jidhru: ipertermija u perspirazzjoni, li jikkawżaw deidratazzjoni, irrekwitezza, aċċessjonijiet, alluċinazzjonijiet u ipoglicemija. Tnaqqis fl-attività tas-sistema nervuża tista' twassal għal koma, kollass kardjovaskulari u insuffiċjenza respiratorja. Id-doża letali ta' acetylsalicylic acid hija 25 - 30 g. Konċentrazzjonijiet ta' salicylate fil-plażma oġhla minn 300 mg/L (1.67 mmol/L) jissuġġerixxu intossikazzjoni.

Doża eċċessiva bit-tehid flimkien f' doża fissa ta' ASA/clopidogrel tista' tkun assoċjata ma' zieda fl-ammont ta' fsada u sussegwentement b'kumplikazzjonijiet mill-fsada minhabba l-effetti farmakoloġiċi ta' clopidogrel u ASA.

Edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika tista' sseħh b' doża eċċessiva akuta u kronika ta' acetylsalicylic acid (ara sezzjoni 4.8).

Jekk tittiehed doża li tkun tossika wiehed jkollu jmur l-isptar. B'intossikazzjoni moderata, jista' jsir tentattiv biex jiġi stimulat ir-rimettar; jekk dan ma jirnexxi, għandu jsir tindif tal-istonku. Jiġu mbagħad mogħtija charcoal attiv (adsorbent) u sodium sulphate (lassativ). Huwa rakkomandat li ssir alkalinazzjoni tal-awrina (250 mmol sodium bicarbonate għal tliet sigħat) waqt li jiġi ċċekkjat il-pH tal-awrina. Għall-intossikazzjoni severa l-aħjar kura hija l-emodijalizi. Għandek tikkura s-sinjali l-oħra tal-intossikazzjoni skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: kategorija: Kodiċi ATC: Sustanzi antitrombotiċi, inibituri tal-aggregazzjoni tal-plejtlets eskl. Eparina, Kodiċi ATC: B01AC30

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodrug u wiehed mill-metaboliti tiegħu huwa inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Clopidogrel irid ikun metabolizzat mill-enzimi CYP450 sabiex jiġi prodott il-metabolit attiv li jinibixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jinibixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur P2Y₁₂ tal-plejtlet, u l-attivazzjoni wara tal-kumplex glikoproteiniku GPIIb/IIIa permezz ta' ADP, u għalhekk l-aggregazzjoni tal-plejtlet tiġi inibita. Peress li l-irbit huwa irriversibbli, il-plejtlets esposti għal clopidogrel huma affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7 – 10 ijiem) u l-plejtlets jergħu jibdew jiffunzjonaw b'mod normali b'rata li hija konsistenti mal-bidla fil-plejtlets. L-aggregazzjoni tal-plejtlets li tkun stimolata minn agonisti oħra barra ADP huwa wkoll inibit peress li jiġi bblukkat l-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni tal-plejtlets ikkawżat mill-ADP.

Minhabba l-fatt li l-metabolit attiv jiġi magħmul mill-enzimi CYP450, li xi wħud minnhom huma polimorfiċi jew jistgħu jiġi inibiti minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jistgħu jkollhom inibizzjoni biżżejjed tal-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

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

Acetylsalicylic acid jinibixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlits permezz tal-inibizzjoni b'mod irriversibbli tal-prostaglandin cyclo-oxygenase u b'hekk jiġi inibit il-produzzjoni ta' thromoxane A₂, li hija s-sustanza li tikkawża l-aggregazzjoni tal-plejtlits u l-vasokostrizzjoni. Dan l-effett jibqa' tul il-ħajja tal-plejtlit.

Tagħrif sperimentali jissuġġerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' aspirina fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta dawn jingħataw fl-istess hin. F' studju wiehed, fejn doża waħda ta' ibuprofen 400 mg giet mehuda sa 8 sigħat qabel jew sa 30 minuta wara doża ta' aspirina (81 mg) li taħdem b' mod immedjat, ntwera li kien hemm tnaqqis fl-effett ta' ASA fuq il-produzzjoni ta' thromboxane jew fuq l-aggregazzjoni tal-platelets. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f' sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwiex probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel u ASA ġew evalwati fi tliet studji double-blind li jinvolvu aktar minn 61,900 pazjent: u l-istudji CURE, CLARITY u COMMIT, li jqabblu clopidogrel u ASA ma' ASA waħdu, iż-żewġ trattamenti mogħtija flimkien ma' terapija standard oħra.

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux mewġa-Q) u li ddaħhlu fl-istudju f' 24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' ugiġħ fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemija. Biex jiddaħhlu 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 il-livell għoli tan-normal. Il-pazjenti kienu randomised għal clopidogrel (doża tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N=6,259) flimkien ma' ASA (75 – 325 mg darba kuljum) jew ASA waħdu (N=6,303), (75 – 325 mg darba kuljum) u terapiji oħra normali. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F' CURE, 823 pazjent irċevew fl-istess hin terapija ta' antagonista għar-riċettur GPIIb/IIIa. Nghataw eparini lil iktar minn 90% mill-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel flimkien ma' ASA u ASA waħdu ma gietx affettwata b' mod sinifikanti bit-terapija ta' eparina li nġhatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmien [mewt kardjovaskulari (KV), infart mijokardijaku (IM) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat b' ASA, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv (TRR) ta' 20% (95% CI ta' 10% – 28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA [tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f' pazjenti li kienu kkurati b' mod konservattiv, 29% meta kellhom anġjoplastija koronarja transluminale perkutaneja (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f' arterja koronarja (CABG)]. Avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt aħhari primarju) ġew evitati, 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), matul l-intervalli tal-istudji ta' 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 u 9–12-il xahar, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA ma kibirx, filwaqt li kompli r-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE ġie assoċjat ma' tnaqqis fil-ħtieġa 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 KV, IM, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi għall-kura) kien 1,035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 1,187 (18.8%) fil-grupp ikkurat b' ASA, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6% – 21%, p=0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA. Dan il-benefiċċju ġie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti tal-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat b' ASA]. Ma ġie osservat ebda effett fir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħhlu l-isptar għall-angina instabbli.

Ir-riżultati f' popolazzjonijiet b' karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI mhux tal-mewġa-Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, età, sess, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analiżi primarja. Partikularment, f' analiżi post-hoc f' 2,172 pazjent (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom stent impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma placebo, wera RRR sinifikanti ta' 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta' 23.9% għat-tieni punt

ko-primarju ta' tmiem (mewt b' CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirispondi għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali tal-istudju.

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d-doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1,752) flimkien ma' ASA jew ASA waħdu (n=1,739), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex joħrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari 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 fibrinolitici (specifici għall-fibrina: 68.7%, mhux specifici għall-fibrina: 31.1%), 89.5% eparina, 78.7% beta blokkanti, 54.7% inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel flimkien ma' ASA u 21.7% tal-grupp ikkurat b'ASA waħdu laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p<0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd tal-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi specifickati 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 eparina użata.

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

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

Tnaqqis fil-qawwa ta' Sustanzi Inibitorji ta' P2Y₁₂ f'ACS (acute coronary syndrome – sindromu koronarju akut).

Il-bidla minn inibitur aktar qawwi tar-ricettur P2Y₁₂ għal clopidogrel flimkien mal-aspirina wara l-faži akuta f'ACS giet evalwata f'zewg studji mhallsin mill-investigatur 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 iskemici rikorrenti (li jinkludu tromboži akuta u subakuta minhabba stent (ST-stent thrombosis), infart mijokardijaku (MI, myocardial infarction), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS giet osservata fl-ewwel granet wara li beda t-trattament. F'kuntrast, analiżi *post-hoc* uriet żidiet statistikament sinifikanti fir-riskju ta' fsada bl-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, li sehħew l-aktar fil-faži ta' manteniment, wara

l-ewwel xahar wara ACS. TOPIC u TROPICAL ACS ġew magħmula biex jiġi studjat kif jitnaqqsu dawn l-avvenimenti ta' fsada waqt li tinzamm l-effikaċja.

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

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

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'STEMI jew NSTEMI jew angina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaż-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht 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 minhabba li kien hemm inqas avvenimenti ta' fsada, mingħajr ma giet irrapportata ebda differenza fil-punti finali iskemiċi ($p = 0.36$), waqt li BARC ≥ 2 episodji ta' fsada 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-Plejlits fuq Trattament Kroniku kontra l-Plejlits għal Sindromi Koronarji Akuti-Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Din il-prova magħmula b'mod arbitrarju u open-label kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pożittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti 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=1306), flimkien ma' ASA (<100 mg/ġurnata). F'Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejlits (PFT -platelet function testing). Il-pazjenti li kienu fuq prasugrel biss komplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

Lill-pazjenti li kellhom it-tnaqqis fil-qawwa saritilhom l-ittestjar tal-livell għoli ta' reattività tal-plejlits (HPR – high platelet reactivity). Jekk l-HPR ≥ 46 unità, il-pazjenti reġġhu 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 disghin pazjent (7%) fil-grupp iggwidat ta' tnaqqis fil-qawwa u 118-il pazjent (9%) fil-grupp ta' kontroll (p mhux inferjuri = 0.0004) kellhom avveniment. It-tnaqqis fil-qawwa ggwidat ma rriżultax f'żieda fir-riskju kkombinat ta' avvenimenti iskemiċi (2.5% fil-grupp ta' tnaqqis fil-qawwa vs 3.2% fil-grupp ta' kontroll; p mhux inferjuri = 0.0115), u lanqas 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 ($p = 0.14$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih clopidogrel/acetylsalicylic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' aterosklerozi koronarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

Wara doži orali kemm ta' darba u kemm ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-medji tal-ogħla livelli fil-plażma ta' clopidogrel li ma nbidilx (madwar 2.2 – 2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) sehhew madwar 45 minuta wara li ttiehdet id-doża. L-assorbiment huwa mill-inqas 50%, ibbażat fuq it-tnehhija mill-awrina tal-metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

In vitro, clopidogrel u l-metabolit (inattiv) prinċipali li qed jiċċirkola jintrabtu b'mod reversibbli mal-proteini fil-plażma umana (98% u 94% rispettivament). *In vitro*, l-irbit ma kienx saturabbli f'medda wiesgħa ta' konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

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

Wara doża waħda ta' kkargar ta' 300 mg clopidogrel, is- C_{max} tal-metabolit attiv huwa darbtejn ogħla minn kemm ikun wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} isehh madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

Eliminazzjoni

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

Farmakogenetika

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

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metabolizmu li mhuwiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-parti l-kbira tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dgħajfa Kawkaži (85%) u Asjatici (99%). Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Pazjent li huwa metabolizzatur dgħajfef ikollu żewġ alleli li mhumix funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippublikat, il-frekwenza ta' ġenotipi ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkaži, 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 wiehed 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 wiehed 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 klinici.

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 klinici f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma ġietx evalwata f'provi prospettivi, randomised u kkontrollati. Madankollu, saru numru ta' analizijiet retrospektivi sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara doži ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum f'suġġetti b'mard renali sever (tneħħija tal-kreatininina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits ikkawżata minn ADP kienet iktar baxxa (25%) minn dik osservata f'suġġetti b'saħħithom, madankollu, iż-żieda fil-ħin biex jieqaf id-demmi kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f' pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tat-tgħaqdid f' massa 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 għaž-żewġ gruppi.

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f' metabolizmu intermedju u dgħajjed ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etniċità (ara l-Farmakogenetika). 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.

Acetylsalicylic acid (ASA):

Assorbiment

Wara li jiġi assorbit, l-ASA f' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jiġi idrolizzat għal salicylic acid bl-ogħla livelli ta' salicylic acid fil-plażma jintlahqu fi żmien siegħa minn wara li tittiehed id-doża, waqt li ftit li xejn ma ssib livelli ta' ASA fil-plażma wara 1.5 – 3 sigħat mid-doża.

Distribuzzjoni

ASA jintrabat b' mod ħafif mal-proteini tal-plażma u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni tiegħu huwa baxx (10 L). Il-metabolit tiegħu, salicylic acid, għandu rabta qawwija mal-proteini tal-plażma iżda din ir-rabta hija dipendenti fuq il-konċentrazzjoni (nonlineari). F' konċentrazzjonijiet baxxi (<100 mikrogrammi/ml), kważi 90% ta' salicylic acid huwa marbut mal-albumina. Salicylic acid għandu distribuzzjoni wiesgħa fil-fluwidi u t-tessuti kollha tal-ġisem, li jinkludu s-sistema nervuża ċentrali, il-ħalib tal-omm u t-tessuti tal-fetu.

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

L-ASA fi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jiġi rapidament idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b' half-life ta' 0.3 sa 0.4 sigħat għal doži ta' ASA minn 75 sa 100 mg. Salicylic acid huwa primarjament ikkonjugat fil-fwied biex jiffirma salicyluric acid, glukuronidu fenoliku, glukuronidu acyl, u nimru ta' metaboliti żgħar. Salicylic acid f' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan għandu half-life fil-plażma ta' kważi sagħtejn. Hemm limitu ta' kemm jista' jiġi metabolizzat salicylic acid u t-tneħħija totali mill-ġisem tonqos meta joghlew il-konċentrazzjonijiet tas-serum minhabba l-kapaċità limitata tal-fwied li jiffirma kemm salicyluric acid u glukuronidu fenoliku. Wara doži tossiċi (10 – 20 g), il-half-life fil-plażma jista' jiżdied għal iktar minn 20 siegħa. F' doži għolja ta' ASA, l-eliminazzjoni ta' salicylic acid issegwi kinetika tat-tip zero-order (jiġifieri, ir-rata ta' eliminazzjoni hija kostanti fir-rigward tal-konċentrazzjoni fil-plażma), b' half-life apparenti ta' 6 sigħat jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddipendi mill-pH tal-awrina. Hekk kif il-pH tal-awrina togħla 'l fuq minn 6.5, it-tneħħija renali ta' salicylate li ma jkunx f' rabta mal-proteini jiżdied minn <5% sa >80%. Wara doži terapewtiċi, l-ekrezzjoni fl-awrini tkun ta' madwar 10% bħala salicylic acid, 75% bħala salicyluric acid, 10% fenoliku- u 5% aċilu-glukuronidi ta' salicylic acid.

B' dawn il-karatteristiċi farmakokinetiċi u metaboliki taż-żewġ sustanzi, mhuwiex probabbli li jkun hemm interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti.

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

Clopidogrel

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

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

Ma kienx hemm evidenza ta' riskju ta' kanċer meta clopidogrel inġhata għal 78 ġimġha lill-ġrieden u 104 ġimġha mill-firien meta dawn inġhataw 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 ttestjat 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 ntwerax li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel inġhata lill-firien li kienu qed iredgħu, dan ikkawża dawrien 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. B'konsegwenza ta' dan, ma jistax jiġi eskluż xi effett dirett (daqqsxejn ta' tossiċità), jew xi effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

Acetylsalicylic acid

Studji b' doża waħda biss urew li t-tossiċità ta' ASA meta jittiehed mill-ħalq huwa baxx. Studji ta' tossiċità b' doži ripetuti wrew li livelli sa 200 mg/kg/jum huma tollerati tajba fil-firien; klieb jidhru li huma iżjed sensitivi, probabilmment minħabba li l-klieb huma sensitivi ħafna għall-effett ulċeroġeniku tal-NSAIDs. Ma kien hemm ebda kwistjoni inkwetanti b'ASA f'dak li għandu x'jaqsam il-ġenotossiċità jew il-klastoġeniċità. Għalkemm ma sarux studji formali ta' karċinoġeniċità b'ASA, ġie muri li ma jinkoraġġix il-formazzjoni ta' tumuri.

Tagħrif dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva turi li f'ħafna bhejjem ta' laboratorju ASA huwa teratoġeniku.

Ġie muri li fl-annimali, l-għoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'żieda f'telf kemm qabel u kemm wara l-implantazzjoni u f'żieda fin-numru ta' mwiet tal-embriju-fetu. Barra minn hekk, żieda fin-numru ta' difetti varji ta' formazzjoni inkluża dik kardjovaskulari ġew irrapportati fl-annimali mogħtija inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins waqt il-perijodu organoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline

Lactose

Croscarmellose sodium

Hydroxypropylcellulose

Silica anidrat kollojdali

Talc

Castor oil idroġenat

Starch preġelatinizzat

Stearic acid

Iron oxide isfar (E172)

Kisi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose

Triacetin

Talc

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Glycerol Monocaprylocaproate (E422)

Sodium lauril sulfate

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
Hypromellose
Triacetin
Talc
Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)
Titanium dioxide (E171)
Allura Red AC (E129)
Glycerol monocaprylocaprate (E422)
Sodium lauril sulfate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajieb il-prodott mediċinali

Folji: 2 snin
Fliexken: 15-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Folji tal-aluminjum b'saff ta' dessikant li fihom 28 jew 30 pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminjum b'doża waħda b'saff ta' dessikant li fihom 28 jew 30 pillola miksija b'rita.

Fliexken tal-HDPE b'għatu bil-kamini opak tal-polypropylene ta' lewn abjad b'aluminium induction sealing liner wad u dessikant li fihom 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

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

Clodogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1395/001 – Kartun li fih 28 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/002 – Kartun li fih 30 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/003 – Kartun li fih 28 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/004 – Kartun li fih 30 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/005 – Kartun li fih 100 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-fliexken tal-HDPE

Clodogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1395/006 – Kartun li fih 28 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju.

EU/1/19/1395/007 – Kartun li fih 30 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju.

EU/1/19/1395/008 – Kartun li fih 28 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/009 – Kartun li fih 30 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/010 – Kartun li fih 100 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-fliexken tal-HDPE

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta 'Jannar 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

McDermott Laboratories Limited li tagħmel il-kummerċ bħala Gerard Laboratories li tagħmel il-kummerċ bħala Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, l-Irlanda. Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, Komárom, L-Ungerija.

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Folji

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

Folji b' doża waħda:

28 × 1 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita

Fliexken:

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Tiblx id-dessikant.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

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

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

EU/1/19/1395/001 – 28 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/002 – 30 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/003 – 28 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/004 – 30 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/005 – 100 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-fliexken tal-HDPE

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

EU/1/19/1395/005

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg acetylsalicylic acid

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u Allura Red AC.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Folji

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

Folji b' doża waħda:

28 × 1 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita

Fliexken:

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Tiblax id-dessikant.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

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

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

EU/1/19/1395/006 – 28 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/007 – 30 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/008 – 28 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/009 – 30 × 1 (doża waħda) pillola miksija b'rita f'pakketti bil-folji tal-aluminju
EU/1/19/1395/010 – 100 pillola miksija b'rita f'pakketti bil-fliexken tal-HDPE

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg acetylsalicylic acid

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u Allura Red AC.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

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

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

EU/1/19/1395/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u għalxiex jintuża

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA) u jiffirma parti minn grupp ta' medicini msejha prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma strutturi żgħar ħafna fid-demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ aterotrombozi).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jittiehed mill-adulti biex ma jhallix li ċapep tad-demm jiffurmaw fl-arterji mwebbsin li jista' jwassal għal avvenimenti aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inġhatajt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan minflok ma tingħata żewġ medicini separati, clopidogrel u ASA, biex jgħin biex ma jiffurmawx ċapep tad-demm u dan għaliex kellek ugiġħ sever f'sidrek magħruf bħala 'unstable angina' jew 'myocardial infarction' (attakk ta' qalb). Bħala kura għal din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa stent fl-arterja misduda jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Tihux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- jekk inti allergiku/a għal clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku/a għal prodotti oħra msejha prodotti anti-infjammatori li mhumiex steroidi li ħafna drabi jintużaw għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' ugiġħ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi.
- jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l-ażma, tnixxija nażali (l-imnieher inizzel) u qarnit fl-imnieher (tip ta' tkabbir tal-mukoża tal-imnieher) kollha flimkien.
- jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ.
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

- jekk tbatu minn mard sever tal-kliewi.
- jekk qiegħda fl-aħħar trimestru tat-tqala.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan:

- jekk tinsab f'riskju ta' emorragija bħal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - mard fid-demem li jwassal għal fsada minn ġewwa (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 kellek xi embolu f'xi arterja tal-moħħ (puplesija iskemika) li sehhet f'dawn l-aħħar sebat ijiem.
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk għandek passat mediku ta' azma jew ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu allergija għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk tixrob l-alkoħol, minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada jew ta' ferita gastrointestinali.
- jekk għandek kundizzjoni magħrufa bħala deficijenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) minhabba r-riskju ta' forma partikulari ta' anemija (l-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demem ikun baxx).

Waqt li qed tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

- Għandek tghid lit-tabib tiegħek
 - jekk ser issirlek xi operazzjoni (anki tas-snien).
 - jekk għandek xi uġiġh fl-istonku jew fl-addome jew fsada fl-istonku jew fl-imsaren (l-ippurgar ikun aħmar jew iswed).
- Għandek ukoll minnufih tghid lit-tabib tiegħek jekk toħroġlok xi kundizzjoni medika magħrufa bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew PTT li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jista' jidher bħala ponot zġhar ħomor flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffejra) li jkunu bla spjegazzjoni (ara sezzjoni 4).
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demem jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa minhabba il-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek minhabba li ma tħallix li jiffurmaw ċapep tad-demem. Ħafna drabi, għal qatgħat u wegġhat zġhar, eż. taqta' lilek innifsek waqt li qed tqaxxar, dan ma jkunx importanti. Madankollu, jekk id-demem ikun qed jinkwetak, għandek minnufih tagħmel kuntatt mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- It-tabib jista' jordnalek xi testijiet tad-demem.

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandux jintuża fit-tfal jew fl-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Hemm il-possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn acetylsalicylic acid (ASA) u s-sindromu ta' Reye meta prodotti li fihom ASA jingħataw lit-tfal jew lill-adolexxenti li għandhom infezzjoni virali. Is-sindromu ta' Reye hija marda rari ħafna li tista' tkun fatali.

Medicini oħra u Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra.

Xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u viċe-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu

- medicini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittieħdu mill-ħalq, medicini użati biex irraqu d-demem,
 - ASA jew medicina oħra anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,

- l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
- ticlopidine, sustanzi oħra kontra l-plejtlits,
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li s-soltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- rifampicin (użat għat-trattament ta' infezzjonijiet severi).
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku,
- methotrexate, mediċina użata għat-trattament ta' mard sever fil-ġogi (artrite reumatoid) jew mard fil-ġilda (psoriasis),
- acetazolamide, mediċina użata għat-trattament tal-glaukoma (zieda fil-pressjoni okulari) jew tal-epilessija jew biex iżżid il-fluss tal-awrina,
- probenecid, benzbromarone, jew sulfapyridine, mediċini użati għat-trattament tal-gotta,
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jitrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz u tenofovir, jew mediċini oħra anti-retrovirali (mediċini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV)
- valproic acid, valproate jew carbamazepine, mediċini għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- it-tilqima kontra l-varicella, mediċina użata biex tippreveni l-ġidri r-riħ jew il-ħruq ta' Sant'Antnin, fi żmien 6 ġimgħat minn mindu ħadt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan jew jekk għandek infezzjoni attiva ta' ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin (ara sezzjoni 2 "Tfal u adolexxenti"),
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- nicorandil, mediċina għat-trattament ta' wġiġħ fis-sider ikkawżat mill-qalb.
- opjojdi: waqt li tkun qed tiġi kkurat b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata kwalunkwe riċetta ta' opjojdi (użat għat-trattament ta' wġiġħ sever)
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesteroli).

Għandek twaqqaf kura oħra b'clopidogrel waqt li qed/a tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

L-użu ta' kultant ta' ASA (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Metamizole (sustanza li tnaqqas l-uġiġħ u d-deni) tista' tnaqqas l-effett ta' acetylsalicylic acid fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits (ċelluli tad-demem li jehlu flimkien u jiffurmaw embolu), meta jittiegħdu flimkien. Għalhekk, din it-taħlita għandha tintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jieħdu doża baxxa ta' aspirina għall-kardjoprotezzjoni.

Tqala u treddiġh

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan waqt it-tielet trimestru tat-tqala. Ikun aħjar jekk ma tiħux din il-mediċina waqt l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala.

Huwa importanti li qabel ma tibda tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek għax mhux rakkomandat li tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan waqt li inti tqila.

M'għandekx tredda' waqt li qiegħda tuża din il-mediċina. Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda taħseb biex tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tiegħu din il-mediċina.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar/a tiegħek qabel tiegħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan m'għandux jaffettwa is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek xi intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntatja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih sodium

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll Allura Red AC

Allura Red AC jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

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

Id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan darba kuljum, meħuda mill-ħalq b'tazza ilma, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Għandek tieħu l-mediċina tiegħek kuljum fl-istess ħin.

Skont il-kundizzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek se jgħidlek it-tul ta' żmien li għandek tibqa' tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan. Jekk kellek attakk tal-qalb, it-tabib għandu jagħmillek riċetta biex tibqa' tieħdu għal mill-inqas erba' ġimgħat. F'kwalunkwe każ, għandek tieħdu sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar minħabba ż-zieda fir-riskju ta' dmija.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Jekk tinsa tieħu xi doża ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan, iżda tiftakar fi żmien 12-il siegħa minn meta s-soltu teħodha, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

Jekk tinsa tieħdu għal aktar minn 12-il siegħa minn mindu teħodha s-soltu, sempliciment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Twaqqafx il-kura sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Informa lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf jew terġa' tibda l-kura tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

- id-deni, sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minħabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.

- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-ġilda u/jew tal-ġhajnejn (suffeġra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma' emoraġġja li tidher taħt il-ġilda bħala ponot żgħar ħomor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- nefha fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxx u ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

Il-fsada hija l-izjed effett sekondarju komuni li deher b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan.

Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil,ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfarag, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F'numru żgħir ta' każijiet ġiet irrappurtata fsada fl-ġhajn, fir-ras (speċjalment fl-anzjani), fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tesperjenza fsada fit-tul meta tkun qed tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa minhabba il-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek minhabba li ma tħallix li jiffirmaw ċapep tad-demm. Ħafna drabi, għal qatgħat u wegħat żgħar, eż. taqta' lilek innifsek waqt li qed tqaxxar, dan ma jkunx importanti. Madankollu, jekk id-demm ikun qed jinkwetak, għandek minnufih tagħmel kuntatt mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

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

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

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

Effett sekondarju rari (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna):

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffeġra (il-ġilda u/jew l-ġhajnejn jisfaru); ħruq fl-istonku u/jew fl-esofagu (gerżuma tal-ikel); uġiġħ addominali sever flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs, xi daqqiet assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (pereżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; allergiġja tal-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ muskolari; tibdil fil-mod ta' kif jintieghem l-ikel jew ma tibqax ittieghem l-ikel, infjammazzjoni tal-arterji u l-vini ż-żgħar.

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

Perforazzjoni tal-ulċera, żanzin fil-widnejn, telf tas-smiġħ, reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensitività eċċessiva għall-ġharrieda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja b'uġiġħ fis-sider jew fiż-zaqq, mard tal-kliewi, livell baxx ta' zokkor fid-demm, gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġiġħ u infjammazzjoni fil-ġogi minhabba l-kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l-allergiji għall-ikel, forma partikulari ta' anemija (l-ġhadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm ikun baxx) (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet"), nefha.

Barra minn hekk, it-tabib jista' jara xi tibdil fil-komponenti tad-demm jew tal-awrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

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, il-folja u l-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen taħt 25°C.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pillola miksija b'rita

Is-sustanzi attivi huma clopidogrel u acetylsalicylic acid. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, lactose (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih lactose'), croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, colloidal anhydrous silica, talc, hydrogenated castor oil, starch preġelatinizzat, stearic acid, iron oxide isfar (E172).
- Rita tal-pillola: hypromellose, triacetin, talc, poly (vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat), titanium dioxide (E171), glycerol monocaprylocaprate (E422), sodium lauril sulfate, iron oxide isfar (E172)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pillola miksija b'rita

Is-sustanzi attivi huma clopidogrel u acetylsalicylic acid. Kull pillola fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, lactose (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih lactose'), croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, colloidal anhydrous silica, talc, hydrogenated castor oil, starch preġelatinizzat, stearic acid, iron oxide isfar (E172).
- Rita tal-pillola: hypromellose, triacetin, talc, poly (vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat), titanium dioxide (E171), glycerol monocaprylocaprate (E422), sodium lauril sulfate, Allura Red AC (E129) (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan fih Allura Red AC')

Kif jidher Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/75 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn isfar, b'forma ovali bikonvessa, b'CA2 stampata fuq naħa waħda tal-pillola u M fuq in-naħa lohra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan 75 mg/100 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn roża, b'forma ovali bikonvessa, b'CA3 stampata fuq naħa waħda tal-pillola u M fuq in-naħa lohra.

Il-pilloli huma pprovduti f'pakketti ta' folji ta' 28 jew 30 pillola jew pakketti ta' folji perforati b'doża waħda ta' 28 jew 30 pillola jew fliexken tal-plastik ta' 100 pillola. Il-fliexken fihom dessikant. Id-dessikant m'għandux jittiekkel.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifatturi

McDermott Laboratories Limited tagħmel il-kummerċ bħala Gerard Laboratories tagħmel il-kummerċ bħala Mylan Dublin, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, l-Irlanda.
Mylan Hungary Kft, H-2900 Komárom, Mylan utca 1, L-Ungerija.

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

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