

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita  
Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

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

Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 12 mg ta' lactose u 13.2 mg ta' castor oil idroġenat

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

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

Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

*Il-prevenzjoni sekondarja ta' avvenimenti aterotrombotiċi*

Clopidogrel huwa indikat f'

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

*Il-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi u tromboemboliċi f'fibrillazzjoni atrijali*

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Požoloġija

- Adulti u anzjani

### Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

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

### Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut:

- Bis-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku mhux-mewġa-Q): il-kura bi clopidogrel għandha tinbeda b'doża waħda qawwija tal-bidu ta' 300 mg u titkompli b'75 mg darba kuljum (b'acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg kuljum). Billi doži oghla ta' ASA kienu assoċjati ma' riskju ikbar ta' dmija huwa rakkomandat li d-doża ta' ASA ma tkunx ikbar minn 100 mg. Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif minn studji kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1).
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: clopidogrel għandu jingħata bħala doża waħda kuljum ta' 75 mg li tinbeda wara doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg flimkien ma' ASA u bis-sustanzi trombolitiċi jew mingħajrom. Pazjenti li għandhom iżjed minn 75 sena fl-età għandhom jinbdew fuq clopidogrel mingħajr id-doża qawwija tal-bidu. It-terapija ikkombinata għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompli għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta clopidogrel ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

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

Jekk tintesa doża:

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

- Popolazzjoni pedjatrika  
Clopidogrel m'għandux jintuża fit-tfal minhabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).
- Indeboliment renali  
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment epatiku  
L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

#### *Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi*

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-ghadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlits, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), 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 ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittieħdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensita' tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

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

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

#### *Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)*

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

#### *Emofilja akwiżita*

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

#### *Puplesija iskemika reċenti*

Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, clopidogrel ma jistgħax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem wara puplesija iskemika akuta.

#### *Cytochrome 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.

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

#### *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' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba 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 rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

#### *Indeboliment renali*

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

#### *Sustanzi mhux attivi*

Iscover 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 castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku u dijarrea

### **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 minħabba l-potenzjal ta' effett addizzjonali. It-teħid fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq:* mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-għoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minħabba effetti indipendenti fuq l-emostrasi.

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

*Acetylsalicylic acid (ASA):* ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel ta' l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħaħ l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta mil-collagen. Madankollu, it-teħid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wieħed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-ħin tad-dmija li seħħ minħabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u

acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, clopidogrel u ASA ngħataw flimkien sa sena (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

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

*Terapja oħra meħuda fl-istess ħin:*

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

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

*Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):*

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

Informazzjoni nkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapporati 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' jingħata flimkien ma' pantoprazole.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċtu fl-istonku bħall-imblokkaturi ta' H<sub>2</sub> jew l-antaċiċi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti medicinali oħrajn:

Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti medicinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilita' ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Barra minn hekk, l-attivitaa 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. Antaċidi ma mmodifikawx kemm ġie assorbit clopidogrel.

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

Prodotti medicinali 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 medicinali li jitneħhew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

#### **4.6 Fertilita', tqala u treddigh**

##### *Tqala*

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 ta' l-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

##### *Treddigh*

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

##### *Fertilita'*

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

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### *Sommarju tal-profil ta' sigurtà*

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà f'iktar minn 44,000 pazjent li pparteċipaw fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 12,000 pazjent li kienu kkurati bih għal sena jew iktar. In general, clopidogrel

75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum fCAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ġew osservati fl-istudji CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A huma diskussi hawn taht. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

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

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

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

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

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

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

#### *Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi*

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

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluża newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, emofilja A akwiżita granuloċitopenja, anemija



Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal clopidogrel*
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi. Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4) *, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniza)*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (gew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdillet fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Fsada fl-għajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġġja gastro-intestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwodenali, gastrite, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gas fl-istonku	Emorraġġja tar-retroperitonew	Emorraġġja gastro-intestinali u tar-retroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfocitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbenġil	Raxx, ħakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), anġjoedima, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematika jew bil-qoxra, urtikarja, ekzema, lichen planus
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skeltrali, tat-tessut konnettiv u fl-għadam				Fsada muskolu-skeltrali (emartroži), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, żieda tal-kreatinina fid-demmm
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demmm idum iżjed biex jikkoagula, l-għadd tan-newtrofili jonqos, l-għadd tal-plejtlits jonqos		

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba

jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

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

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

##### *Mekkaniżmu ta' azzjoni*

Clopidogrel huwa pro-medicina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlets. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlets, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlets P2Y<sub>12</sub> u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlets. Minhabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlets esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlets iseħħ b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlets. L-aggregazzjoni tal-plejtlets stimolata minn agonisti oħra barra ADP tiġi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlets minn ADP meħlus.

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

##### *Effetti farmakodinamiċi*

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

##### *Effikaċja klinika u sigurtà*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel kienu evalwati f'5 studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 88,000 pazjent: fl-istudju CAPRIE, paragun ta' clopidogrel ma' ASA, u fl-istudji CURE, CLARITY, COMMIT u ACTIVE-A kienu mqabblin clopidogrel mal-plaċebo, fejn iż-żewġ prodotti mediċinali ngħataw flimkien ma' ASA u terapija oħra li soltu tingħata.

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

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

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

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

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

### *Sindromu koronarju akut*

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn l-oġġla livell tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża qawwija tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) jew il-plaċebo (N = 6,303), u t-tnejn ingħataw flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħrastandard. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent ingħataw terapija ta' antagonista għar-ricetturi GPIIb/IIIa fl-istess ħin. Ngħataw heparins lil iktar minn 90% tal-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel u l-plaċebo ma ġietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' heparin li ngħatat fl-istess ħin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmiem [mewt kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; p=0.0009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel (tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom angoplastija koronarja transluminale perkutanja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)). Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervall ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12 xhur, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel + ASA ma kibirx, fil-waqt li komplara-riskju ta' emorragija (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt b'CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirissondi għall-kura) kien 1 035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 1 187 (18.7%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo, tnaqqis ta' 14% fir-riskju relattiv (95% CI ta' 6%-21%, p= 0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel. Dan il-benefiċċju gie l-iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo]. Ma gie osservat effett fuq ir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu jiddaħhlu l-isptar għall-angina instabbli.

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

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

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

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

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

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li daħlu fi żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi suspettużi ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (iġifieri ST elevat, ST imniżżel jew bundle branch block tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) jew il-plaċebo (n=22,891), flimkien ma' ASA (162 mg/kuljum), għal 28 jum jew sakemm ġew illiċenzjati mill-isptar. Iz-zewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat

inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti  $\geq 60$  sena (26%  $\geq 70$  sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

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

### *Fibrillazzjoni atrijali*

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

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

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

Il-pazjenti li b'mod arbitrarju ġew magħzula fil-programm ACTIVE kienu dawk li pprezentaw b'fibrillazzjoni atrijali (AF) ddokumentata, jiġifieri jew AF permanenti jew li fl-aħħar 6 xhur kellhom għallinqas żewġ episodji ta' AF li tiġi u tmur u li għallinqas kellhom wiehed minn dawn il-fatturi ta' riskju li ġejjin: età  $\geq 75$  sena jew età bejn 55 sa 74 sena u jew id-dijabete mellitus fejn ikun hemm il-bżonn tat-terapija bil-medicini jew passat mediku ta' MI ddokumentat jew mard tal-arterji koronarji ddokumentat; ikkurat/a għall-ipertensjoni sistemika; passat mediku ta' puplesija, attakk iskemiku mhux permanenti (TIA) jew embolu sistemiku li ma jkunx fis-CNS; tnaqqis fil-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bil-porzjon tal-ħruġ mill-ventriklu tax-xellug  $< 45$  %; jew mard vaskulari periferiku ddokumentat. Il-medja tal-valur CHADS<sub>2</sub> kien ta' 2.0 (margni ta' 0-6).

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

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

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

In-numru ta' pazjenti li laħqu l-indikatur ewlieni (iż-żmien sakemm isseħħ l-ewwel puplesija, MI, emboliżmu sistemiku mhux fis-CNS jew mewt minn kawża vaskulari) kien ta' 832 (22.1%) fil-grupp ikkurat b'clopidogrel + ASA u 924 (24.4%) fil-grupp plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 11.1%; 95% CI ta' 2.4% sa 19.1%;  $p=0.013$ ), l-iżjed minhabba t-tnaqqis kbir fl-incidenza ta' puplesiji. Puplesiji seħħew f'296 (7.8%) pazjent li kienu qed jirċievu clopidogrel + ASA u f'408 (10.8%) pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo + ASA (tnaqqis relattiv fir-riskju, 28.4%; 95% CI, 16.8% sa 38.3%;  $p=0.00001$ ).

### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Clopidogrel jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mil-fwied. *In vitro* u *in vivo*, clopidogrel jiġi mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idroliżi 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. Metaboliżmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

### Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel <sup>14</sup>C-tikkettat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% ħareġ fl-ippurġar 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-tneħhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) 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 farmakokinetiċi kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

L-allel CYP2C19\*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f'metabolizzaturi dgħajfa Asjatiċi. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, u \*8. Persuna li hija metabolizzatur dgħajf ikollha żewġ alleli b'telf tal-funzjoni kif definit hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċinizi. 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 dgħajf), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull 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 kliniċi.

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

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

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



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

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wiehed mill-istudji ko-orti (Trenk), ma giet osservata l-ebda zieda 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'persuni b'mard sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f'persuni f'saħħithom, madankollu it-titwil fil-ħin tad-dmija kien simili għal dak osservat f'persuni f'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

#### *Indeboliment epatiku*

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 jjiem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets 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-inciżenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metabolizmu intermedju u dgħajjef ta' CYP2C19 tvarja skont ir-razza/etnicità (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.

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

Waqt studji mhux kliniċi fil-firien u l-babwini, l-iktar effetti li kienu osservati b'mod frekwenti kienu bidliet fil-fwied. Dawn seħħew f'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 g'g'ix 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 gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### *Qalba:*

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

#### *Rita:*

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

#### *Sustanza li tagħti l-lostru:*

Carnauba wax

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

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

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Fil-folji tal-PVC/PVDC/Aluminju, aħżen f'temperatura taħt 30°C.  
Fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

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

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Franza

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/98/070/001 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/002 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/003 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/004 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/005 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/006 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/007 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/011 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/070/013 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/014 - Kaxex ta' 50x1 pilloli miksijin b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/015 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/016 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/017 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/018 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/019 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

EU/1/98/070/020 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

### Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/98/070/008 – Pakketti ta' 4x1 pilloli miksijin b'rita go folji mtaqqbin ta' doza wahda kollha kemm huma ta' l-aluminju

EU/1/98/070/009 – Pakketti ta' 30x1 pilloli miksijin b'rita go folji mtaqqbin ta' doza wahda kollha kemm huma ta' l-aluminju

EU/1/98/070/010 – Pakketti ta' 100x1 pilloli miksijin b'rita go folji mtaqqbin ta' doza wahda kollha kemm huma ta' l-aluminju

EU/1/98/070/012 – Pakketti ta' 10x1 pilloli miksijin b'rita go folji mtaqqbin ta' doza wahda kollha kemm huma ta' l-aluminju

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Lulju 1998

Data tal-aħħar tigdid: 15 ta' Lulju 2008

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{JJ xahar SSSS}

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

- Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT – UK  
Ir-Renju Unit

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – L-Italja

- Iscover 300 mg pilloli miksija b'rita

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Iscover 75 mg pillola miksija b'rita  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS [XX/SSSS]

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Franza

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

EU/1/98/070/001 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/002 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/003 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/004 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/005 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/006 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/007 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/011 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji tal-PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/070/013 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/014 - Kaxex ta' 50x1 pilloli miksijin b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/015 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/016 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/017 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/018 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/019 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju  
EU/1/98/070/020 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma tal-aluminju

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Iscover 75 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

Ġranet tal-ġimgha

T  
Tl  
E  
H  
Ġ  
S  
H

Ġimgha 1

Ġimgha 2 (għall-kaxxa ta' 14, 28 u 84 pilloli)

Ġimgha 3 (għall-kaxxa ta' 28 u 84 pilloli)

Ġimgha 4 (għall-kaxxa ta' 28 u 84 pilloli)

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

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Iscover 75 mg pilloli miksijin b'rita  
clopidogrel

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Iscover 300 mg pilloli miksija b'rita  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

4x1 pilloli miksija b'rita  
30x1 pilloli miksija b'rita  
100x1 pilloli miksija b'rita  
10x1 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Franza

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

EU/1/98/070/008 4x1 pilloli miksija b'rita  
EU/1/98/070/009 30x1 pilloli miksija b'rita  
EU/1/98/070/010 100x1 pilloli miksija b'rita  
EU/1/98/070/012 10x1 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Iscover 300 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:



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

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Iscover 300 mg pilloli miksijin b'rita  
clopidogrel

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

sanofi-aventis groupe

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Iscover 75 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

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

#### **F'dan il-fuljett:**

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

#### **1. X'inhu Iscover u għalxiex jintuża**

Iscover fih clopidogrel u jiffirma parti minn grupp ta' mediċini msejha prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet żgħar ħafna fid-demm, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjah trombozi).

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

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

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- Kellek ugiġħ sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid (sustanza li tinsab f'ħafna mediċini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu mediċini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (mediċini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-demm u ma jhallux ċapep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Iscover u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Iscover u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iscover

### Tihux Iscover:

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Iscover:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
  - mard fid-demem li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
  - ferita serja riċenti;
  - operazzjoni riċenti (anki tas-sniem);
  - operazzjoni li ser issirlekk (anki tas-sniem) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waqf li qiegħed/qiegħda tiehu Iscover:

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Medicini oħra u Iscover

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawkk mingħajr riċetta.

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Iscover u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

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

- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, mediċina għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċini għat-trattament tad-dipressjoni
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer.

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

### **Iscover ma' ikel u xorb**

Iscover jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### **Tqala u treddiġh**

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

Qabel ma tibda tiegħu Iscover, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tiegħu Iscover, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

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

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

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Iscover fih il-lactose**

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

### **Iscover fih il-castor oil idroġenat**

Dan jista' jikkawża taqlib tal-istonku jew dijarrea

## **3. Kif għandek tiegħu Iscover**

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

Jekk kellek uġiġh sever f' sidrek (angina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Iscover (pillola 1 ta' 300 mg jew 4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Iscover kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

### **Jekk tieġu Iscover aktar milli support**

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

### **Jekk tinsa tieġu Iscover**

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

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

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

### **Jekk tieqaf tieġu Iscover**

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:**

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taħt il-gilda bħala tikek ħomor irqaq u/jew konfuzjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- nefħa fil-ħalq jew disturbji fil-gilda bħal raxxijiet u ħakk, infafet fil-gilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

**L-iżjed effetti komuni rrapportati b'Iscover hija l-fsada.** Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-gilda), tinfaġġ, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

### **Jekk tbatu minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tieġu Iscover**

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

### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)  
Dijarea, 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, tqalliġħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneħħim u tirziħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna)  
Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)  
Suffeġra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta' sħana ma' ġismek kollu b' skonfort ġenerali f' daqqa sakemm tħossok ħażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; reazzjoni allergika fil-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demem; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

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

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

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Iscover**

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

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

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

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

Jekk Iscover huwa fornut ġo folji kollha kemm huma ta' l-aluminju, din m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

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

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

### **X'fih Iscover**

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

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

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

## **Kif jidher Iscover u l-kontenut tal-pakkett**

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

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 u 100 pilloli go folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew go folji magħmulin kollha mill-aluminju,
- 50x1 pilloli f'folji tal-PVC/PVDC/Aluminju jew f'folji mtaqqbin b'doża waħda kollha kemm huma ta' l-aluminju.
- Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistgħu jkunu għal skop kummerċjali.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Franza

Manifatturi:

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

Sanofi-Synthelabo Limited,  
Edgefield Avenue, Fawdon  
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - UK, Ir-Renju Unit  
jew

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

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – L-Italja

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

### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### **Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

### **Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

### **Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022



**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**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/>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Iscover 300 mg pilloli miksija b'rita clopidogrel

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

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

#### **F'dan il-fuljett:**

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

#### **1. X'inhu Iscover u għalxiex jintuża**

Iscover fih clopidogrel u jiffirma parti minn grupp ta' medicini msejha prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets. Plejtlets huma partijiet 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 imsejjah trombozi).

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

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

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali, jew
- Kellek uġiġħ sever f'sidrek magħruf bħala anġina mhux stabbli jew infart mijokardijaku (attakk ta' qalb). Għatt-trattament ta' din il-kundizzjoni t-tabib tiegħek seta' poġġa *stent* fl'arterja li nstaddet jew li djeqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.. Inti trid tingħata wkoll mit-tabib tiegħek acetylsalicylic acid ( sustanza li tinsab f'ħafna medicini u li tintuża biex ittaffi l-uġiġħ u tniżżel id-deni kif ukoll biex tippreveni li jiffurmaw ċapep ta' demm).
- Għandek il-qalb li qiegħda tħabbat b'mod irregolari, kundizzjoni li tissejjah 'fibrillazzjoni atrijali' u ma tistax tiehu medicini magħrufa bħala 'antikoagulanti orali' (medicini li jaħdmu kontra l-vitamina K), li ma jhallux li jiffurmaw ċapep godda tad-demm u ma jhallux capep tad-demm li diġà fformaw milli jikbru. Għandhom ikunu qalulek li għal din il-kundizzjoni 'l-antikoagulanti orali' huma aktar effettivi milli acetylsalicylic acid jew mit-tehid flimkien ta' Iscover u acetylsalicylic acid. It-tabib tiegħek għandu jkun għamillek riċetta għal Iscover u acetylsalicylic acid jekk ma tkunx tista' tiehu 'l-antikoagulanti orali'. u m'għandekx riskju ta' fsada maġġura.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Iscover

### Tihux Iscover:

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Iscover:

- jekk tinsab f'riskju ta' fsada bħal:
  - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku)
  - mard fid-demem li jwassal għal fsada interna (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek);
  - ferita serja riċenti;
  - operazzjoni riċenti (anki tas-sniem);
  - operazzjoni li ser issirlekk (anki tas-sniem) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk fl-aħħar sebat ijiem kellek ċappa ta' demem f'arterja f'moħħok (puplesija iskemika)
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni għal kwalunkwe medicina użata fil-kura tal-marda tiegħek.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Iscover:

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Medicini oħra u Iscover

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, anki dawkk mingħajr riċetta.

Xi medicini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Iscover u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- 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 iraqqu d-demem,
  - medicina anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal- muskoli jew tal-ġogi,,
  - l-eparina jew xi medicina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
  - ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,

- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jitrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz, mediċina għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana),
- carbamazepine, mediċina għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer.

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

### **Iscover ma' ikel u xorb**

Iscover jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### **Tqala u treddiġh**

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

Qabel ma tibda tieħu Iscover, għandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tieħu Iscover, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek billi huwa rrakkomandat li ma tieħux clopidogrel waqt it-tqala.

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

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

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Iscover fih il-lactose**

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

### **Iscover fih il-castor oil idroġenat**

Dan jista' jikkawża taqlib tal-istonku jew dijarrea

## **3. Kif għandek tieħu Iscover**

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, li tinkludi pazjenti bi kundizzjoni msejha 'fibrillazzjoni atrijali' (il-qalb tħabbat b'mod irregolari) hija ta' pillola waħda ta' 75mg ta' Iscover kuljum, mehuda mill-ħalq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess hin kull jum.

Jekk kellek uġiġh sever f'sidrek (anġina instabbli jew attakk tal-qalb), it-tabib jista' jagħtik 300 mg ta' Iscover (pillola 1 ta' 300 mg jew 4 pilloli ta' 75 mg) darba fil-bidu tal-kura. Wara, id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Iscover kuljum kif imsemmi hawn fuq.

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

#### **Jekk tiehu Iscover aktar milli suppost**

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-egreb sptar minhabba r-riskju oġġla ta' fsada.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

##### **Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk:**

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

**L-iżjed effett komuni rrapportat b'Iscover hija l-fsada.** Din tista' sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taħt il-gilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-għajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-gogi.

##### **Jekk tbat i minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiehu Iscover**

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

##### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)  
Dijarea, 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, tqalliġħ, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, ħakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirziħ.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna)  
Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)  
Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati ( per eżempju, sensazzjoni ta' sħana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm tħossok ħażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demem; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-gogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel jew ma tibqax ittiegħem l-ikel.

Effetti sekondarji b'frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):  
Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva b'uġiġħ fis-sider jew fl-addome, sintomi persistenti ta' livell baxx ta' zokkor fid-demem.

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Iscover**

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

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

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' hażna.

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Iscover**

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

Is-sustanzi l-ohra huma (ara sezzjoni 2 'Iscover fih il-lactose' u 'Iscover fih il-castor oil idrogenat'):

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

### **Kif jidher Iscover u l-kontenut tal-pakkett**

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Franza

Manifattur:

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {Xahar/SSSS}**

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