|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000246078) jiġu enfasizzati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/clopidogrel-acetylsalicylic-acid-viatris> |

ANNESS I

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

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

Eċċipjenti b’effett magħruf

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

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

Eċċipjenti b’effett magħruf

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

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

Pilloli miksijin b’rita, sofor, b’forma ovali, bikonvessi, b’daqs ta’ madwar 14.5 mm × 7.4 mm imnaqqxa b’“CA2” fuq naħa waħda tal-pillola u “M” fuq in-naħa l‑oħra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

Pilloli miksijin b’rita, roża, b’forma ovali, bikonvessi, b’daqs ta’ madwar 14.8 mm × 7.8 mm imnaqqxa b’“CA3” fuq naħa waħda tal-pillola u “M” fuq in-naħa l‑oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

* Sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (anġina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il‑mewġa‑Q) inklużi l‑pazjenti fi proċess li titpoġġa stent wara intervent koronarju perkutaneju (PCI - *percutaneous coronary intervention*)
* Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat (STEMI -ST *segment elevation acute myocardial infarction)* f’pazjenti li jkunu għaddejjin minn PCI (inkluż pazjenti li għaddejjin minn process li jitpoġġa stent) jew f’pazjenti ttrattati bil-mediċini u eliġibbli għat-terapija trombolitika/ fibrinolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

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

Pożoloġija

Adulti u anzjani

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta’ 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta’ 75 mg/100 mg.

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

* F’pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (anġina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il‑mewġa‑Q): Ma ġiex stabbilit formalment l‑aħjar tul tal-kura. Tagħrif mill-provi kliniċi jindika li l‑kura tista’ tibqa’ sejra sa 12-il xahar, u l‑aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1). Jekk l‑użu ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jieħdu benefiċċju billi jkompli b’wieħed mill-prodotti mediċinali li jaħdmu kontra l‑plejtlits.
* F’pazjenti b’infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat: Għal pazjenti ttrattati bil-mediċini, it-terapija b’Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s‑sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba’ ġimgħat. Il-benefiċċju tal-użu ta’ clopidogrel flimkien ma’ ASA għal aktar minn erba’ ġimgħat ma kienx studjat f’din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Jekk l‑użu ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jieħdu benefiċċju billi jkompli b’wieħed mill-prodotti mediċinali li jaħdmu kontra l‑plejtlits.
* Meta jkun intenzjonat PCI, it-trattament b’Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandu jinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u jitkompla sa 12-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

Jekk taqbeż doża:

* F’inqas minn 12-il siegħa wara l‑ħin skedat regolari: il-pazjenti għandhom minnufih jieħdu d‑doża u mbagħad jieħdu d‑doża li jmiss fil-ħin skedat tas-soltu.
* Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jieħdu d‑doża fil-ħin skedat tas-soltu u m’għandhomx jieħdu doża doppja.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jista’ jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Minħabba l‑preżenza taż-żewġ komponenti fil-prodott mediċinali, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris huwa kontra-indikat f’każ ta’:

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

Barra minn hekk, minħabba l‑preżenza ta’ ASA, l‑użu tiegħu huwa wkoll kontra-indikat f’:

* Sensittività eċċessiva għall-mediċini anti-infjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs) u sindromu ta’ ażma, rinite u qarnit fl-imnieħer. Pazjenti li diġà jbatu minn mastoċistosi, fejn l‑użu ta’ acetylsalicylic acid f’dawn il-pazjenti jista’ jikkawża reazzjonijiet severi ta’ sensittività eċċessiva (li jinkludu xokk għas-sistema ċirkolatorja b’ħmura fil-wiċċ u fl-għonq, ipotensjoni, takikardija u rimettar).
* Indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).
* Dożi > 100 mg/jum matul it-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Disturbi ematoloġiċi u ta’ fsada

Minħabba r‑riskju ta’ fsada u ta’ reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu kkunsidrati mal-ewwel l‑għadd taċ-ċelluli tad-demm u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l‑plejtlets, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandu jintuża b’kawtela ma’ pazjenti li jista’ jkollhom riskju ta’ iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kondizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l‑kura b’NSAIDs oħra li jinkludu l‑inibituri ta’ Cox‑2, heparin jew inibituri ta’ glycoprotein IIb/IIIa, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta’ serotonin (SSRIs), indutturi qawwija ta’ CYP2C19, trombolitiċi jew prodotti mediċinali marbuta ma’ riskju ta’ fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Minħabba ż-żieda fir-riskju ta’ emorraġija, it-terapija tripla ta’ kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta’ puplesija f’pazjenti b’puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b’attenzjoni għal kull sinjal ta’ dmija inkluż dmija moħbija, speċjalment waqt l‑ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l‑użu flimkien ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ma’ antikoagulanti li jittieħdu b’mod orali billi dan jista’ jkattar l‑intensita’ tad-dmija (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

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

Emofilja akkwiżita

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

Attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta’ puplesija

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

Ċitokromu P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

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

Sustrati ta’ CYP2C8

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

Reazzjonijet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta’ sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minħabba li ġiet irrappurtata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allerġiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtropenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allerġika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista’ jkollhom żieda fir-riskju li jiżviluppaw l‑istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta’ sensittività eċċessiva f’pazjenti magħrufa li għandhom allerġija għal thienopyridine.

Hemm bżonn ta’ kawtela minħabba ASA

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

*Reazzjoni għall-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - Drug reaction with*

*eosinophilia and systemic symptoms*

Ġiet irrapportata Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS) f’pazjenti li qed jieħdu NSAIDs bħala ASA. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali jew ta’ periklu għall-ħajja. B’mod tipiku, DRESS, għalkemm mhux dejjem, tippreżenta b’deni, raxx, limfadenopatija, u/jew nefħa fil-wiċċ. Manifestazzjonijiet kliniċi oħra jistgħu jinkludu epatite, nefrite, anormalitajiet ematoloġiċi, mijokardite jew mijosite. Xi kultant is-sintomi ta’ DRESS jistgħu jixbhu dawk ta’ infezzjoni virali akuta. Ħafna drabi tkun preżenti eosinofilja. Peress li dan id-disturb huwa varjabbli fil-presentazzjoni tiegħu, jistgħu jkunu involuti sistemi tal-organi oħra li mhumiex imsemmija hawn. Huwa importanti li wieħed joqgħod attent li manifestazzjonijiet bikrija ta’ sensittività eċċessiva bħal deni jew limfadenopatija jistgħu jkunu preżenti anki jekk ma jkunx hemm ebda evidenza ta’ raxx. Jekk ikunu preżenti sinjali jew sintomi bħal dawn, ASA irid jitwaqqaf, u l-pazjent irid jiġi evalwat minnufih (ara sezzjoni 4.8).

Gastrointestinali (GI)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti b’passat mediku ta’ ulċera peptika jew emorraġija gastro-dwodenali jew b’sintomi ħfief li juru xi disturbi fl-istonku jew ta’ parti ta’ fuq tal-imsaren għax dan jista’ jkun minħabba ulċerazzjoni gastrika li tista’ twassal għal emorraġija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġigħ fl-istonku, ħruq fl-istonku, tqalligħ, rimettar u jista’ jkun hemm emorraġija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jseħħu f’kwalunkwe ħin matul it-terapija. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta’ ulċerazzjoni jew emorraġija gastro-intestinali anki jekk ma kienx hemm passat mediku ta’ sintomi gastro-intestinali. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s‑sintomi ta’ effetti sekondarji gastro-intestinali u x’jistgħu jagħmlu jekk iseħħu. (Ara sezzjoni 4.8.)

F’pazjenti li fl-istess ħin qegħdin jirċievu wkoll nicorandil u NSAIDs inklużi ASA u LAS, hemm żieda fir-riskju għal kumplikazzjonijiet serji bħal ulċerazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni u emorraġija (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita fihom Allura Red AC li jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta’ fsada:

Hemm żieda fir-riskju ta’ fsada 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).

Antikoagulanti li jittieħdu mill-ħalq

Mhux rakkomandat l‑użu flimkien ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris ma’ antikoagulanti li jittieħdu b’mod orali billi dan jista’ jkattar l‑intensita’ tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l‑għoti ta’ clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta’ S‑warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f’pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta’ warfarin, l‑għoti flimkien ta’ clopidogrel ma’ warfarin iżid ir-riskju ta’ fsada minħabba effetti indipendenti fuq l‑emostasi.

Inibituri ta’ Glycoprotein IIb/IIIa

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

Eparina

Fi studju kliniku li sar f’persuni f’saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minħabba clopidogrel, lanqas ma dan biddel l‑effett ta’ heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid flimkien mal-eparina ma kellu l‑ebda effett fuq l‑inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris u eparina, li jista’ jwassal għal riskju ikbar ta’ dmija. Għalhekk, l‑użu flimkien għandu jsir b’kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi

Is-sigurta’ tat-teħid flimkien ta’ clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li mhumiex u eparini ġiet eżaminata f’pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L‑inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina jingħataw flimkien ma’ ASA (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà tat-teħid flimkien ta’ clopidogrel/acetylsalicylic acid u sustanzi trombolitiċi oħra ma ġietx stabbilita formalment u għandu jsir b’kawtela (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs

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

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

Metamizole

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

SSRIs

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma’ clopidogrel

Indutturi ta’ CYP2C19

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

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

Inibituri ta’ CYP2C19

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

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

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

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

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali oħrajn

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

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta’ CYP2C8: Ġie muri f’volontiera b’saħħithom, li clopidogrel iżid l‑espożizzjoni ta’ repaglinide. Studji in vitro wrew li ż‑żieda fl-espożizzjoni ta’ repaglinide ġiet minħabba l‑inibizzjoni ta’ CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta’ clopidogrel. Minħabba r‑riskju ta’ żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta’ clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew primarjament bil-metaboliżmu ta’ CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b’kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Rosuvastatin: Ġie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta’ rosuvastatin f’pazjenti b’1.4 darbiet (AUC) mingħajr effett fuq is-Cmax wara l-għoti ripetut ta’ doża ta’ 75 mg clopidogrel.

Terapija oħra meħuda flimkien ma’ ASA

Ġew irrapportati interazzjonijiet bejn ASA u l‑prodotti mediċinali li ġejjin:

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone)

Hemm bżonn ta’ kawtela għax ASA jista’ jinibixxi l‑effetti tas-sustanzi urikosuriċi permezz tal-eliminazzjoni kompetitiva ta’ aċidu uriku.

Methotrexate

Minħabba l‑preżenza ta’ ASA, methotrexate f’dożi ogħla minn 20 mg/ġimgħa għandu jintuża b’kawtela ma’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris għax dan jista’ jinibixxi t‑tneħħija renali ta’ methotrexate li jista’ jwassal għal tossiċità fil-mudullun tal-għadam.

Tenofovir

It-teħid fl-istess ħin ta’ tenofovir disoproxil fumarate u l‑NSAIDs jistgħu jżidu r‑riskju ta’ insuffiċjenza renali.

Valproic acid

It-teħid fl-istess ħin ta’ salicylates u valproic acid jista’ jirriżulta f’tnaqqis fit-twaħħil ta’ valproic acid mal-proteini u l‑inibizzjoni tal-metaboliżmu ta’ valproic acid li jwassal għal żieda fis-serum tal-livelli totali u liberi ta’ valproic acid.

It-tilqima kontra l‑varicella

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

Acetazolamide

Hija rrakkomandata l‑kawtela meta s‑saliċilati jingħataw flimkien ma’ acetazolamide għax hemm żieda fir-riskju ta’ aċidożi metabolika.

Nicorandil

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

Interazzjonijiet oħra b’ASA

Interazzjonijiet mal-prodotti mediċinali li ġejjin b’dożi (anti-infjammatorji) ogħla ta’ ASA wkoll ġew irrappurtati: inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l‑angiotensin (ACE, angiotensin converting enzyme), phenytoin, imblokkaturi beta, dijuretiċi, u aġenti ipogliċemiċi orali.

Alkoħol

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

Interazzjonijiet oħra b’clopidogrel u ASA

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

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

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

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

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

Clopidogrel:

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

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

ASA:

Dożi baxxi (sa u inkluż 100 mg/kuljum):

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

Dożi ta’ aktar minn 100 mg/jum u sa 500 mg/kuljum:

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

Dożi ta’ 500 mg/kuljum u iżjed:

L‑inibizzjoi tas-sintesi tal-prostaglandins jista’ jaffettwa b’mod ħażin it-tqala u/jew l‑iżvilupp tal-embriju/fetu. Tagħrif minn studji epidemoloġiċi jissuġġerixxu li hemm żieda fir-riskju ta’ korriment u ta’ difett fil-formazzjoni kardijaka u ta’ gastroskiżi wara l‑użu ta’ inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins kmieni fit-tqala. Ir-riskju assolut ta’ difett fil-formazzjoni kardjovaskulari żdied minn inqas minn 1% sa madwar 1.5%. Huwa maħsub li r‑riskju jiżdied bid-doża u b’kemm iddum il-kura. Ġie muri li fl-annimali l‑għoti ta’ inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f’tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Mill-20 ġimgħa tat-tqala ’l quddiem, l-użu ta’ acetylsalicylic acid jista’ jikkawża oligoidroamnjożi li tirriżulta minn disfunzjoni renali tal-fetu. Dan jista’ jseħħ ftit wara l-bidu tat-trattament u normalment ikun riversibbli mat-twaqqif. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta’ każijiet ta’ kostrizzjoni tad-ductus arteriosus wara t-trattament fit-tieni trimestru, li l-biċċa l-kbira tagħhom għaddew wara l-waqfien tat-trattament. Għalhekk, matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, acetylsalicylic acid m’għandux jingħata sakemm mhux verament bżonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuża minn mara li qiegħda tipprova ssir tqila jew matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, għandha tintuża l‑inqas doża possibbli u għall-inqas żmien possibbli. Monitoraġġ qabel it-twelid għal oligoidroamnjożi u kostrizzjoni tad-ductus arteriosus għandu jiġi kkunsidrat wara esponiment għal acetylsalicylic acid għal diversi jiem mill-20 ġimgħa ta’ ġestazzjoni ’l quddiem. Acetylsalicylic acid għandu jitwaqqaf jekk jinstabu oligoidroamnjożi jew kostrizzjoni tad-ductus arteriosus.

Matul it-tielet trimestru tat-tqala, kull inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jista’ jesponi l-fetu għal:

* tossiċità kardjopulmonarja (kostrizzjoni/għeluq prematur tad-ductus arteriosus u ipertensjoni pulmonarja);
* disfunzjoni renali (ara hawn fuq);

l‑omm u t‑tarbija tat-twelid, fl-aħħar tat-tqala, għall-:

* possibbiltà li jittawwal iż-żmien ta’ kemm jibqa’ ġej demm, effett anti-aggreganti li jista’ jseħħ ukoll f’dożi baxxi ħafna;
* inibizzjoni tal-kontrazzjonijiet uterini li twassal li l‑ħlas jittardja jew idum iżjed

Konsegwentement, acetylsalicylic acid b’dożi ta’ aktar minn 100 mg/jum m’għandux jingħata waqt it-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.3). Dożi sa u inkluż 100 mg/jum jistgħu jintużaw biss taħt monitoraġġ ostetriku strett.

Treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk clopidogrel joħroġx fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel joħroġ fil-ħalib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħar ta’ ASA jinstabu fil-ħalib uman. It-treddigħ għandu jieqaf waqt it-trattament b’Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris.

Fertilità

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris m’għandu l‑ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

Lista f’forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Komuni | Mhux Komuni | Rari | Rari ħafna,mhux magħruf |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika |  | Tromboċitotopenija, lewkopenija, eosinofilja | Newtropenija, li tinkludi newtropenija severa | Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), insuffiċjenza tal-mudullun\*, anemija aplastika, panċitopenija, biċitopenija\*, agranuloċitosi tromboċitotopenija severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija, anemija emolitika f’pazjenti b’insuffiċjenza ta’ glucose‑6‑phosphate dehydrogenase\* (G6PD) (ara sezzjoni 4.4). |
| Disturbi fil-qalb |  |  |  | Sindrome ta’ Kounis (anġina allerġika vasospastika / infart mijokardijaku allerġiku) f’kuntest ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għal acetylsalicylic acid\* jew clopidogrel\*\* |
| Disturbi fis-sistema immuni |  |  |  | Xokk anafilattiku\*, mard ta’ serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta’ thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)\*\*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista’ jwassal għal ipogliċemija severa speċjalment f’pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)\*\* sintomi allerġiċi ta’ allerġija għall-ikel imorru għall-agħar\* |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n‑nutrizzjoni |  |  |  | Ipogliċemija\*, gotta\* (ara sezzjoni 4.4) |
| Disturbi psikjatriċi |  |  |  | Alluċinazzjonijiet, konfużjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża |  | Emorraġija fil-qurriegħa (ġew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali, speċjalment fl-anzjani), uġigħ ta’ ras, parestiżja, sturdament |  | Disturbi fit-togħma, agewsja |
| Disturbi fl-għajnejn |  | Dmija fl-għajnejn (konġuntivali, okulari, retinali) |  |  |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika |  |  | Vertigo | Telf tas-smigħ\* jew żanżin fil-widnejn (tinnitus)\* |
| Disturbi vaskulari | Ematoma |  |  | Emorraġija serja, emorraġija ta’ ġerħa ta’ wara operazzjoni, vaskulite (li tinkludi Henoch-Schönlein purpura\*), ipotensjoni |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Epistassi |  |  | Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospażmu, pnewmonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l‑użu kroniku u f’kuntest ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva minħabba acetylsalicylic acid\*. |
| Disturbi gastro-intestinali | Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġigħ addominali, dispepsja | Ulċera tal-istonku u ulċera tad-duodenum, gastrite, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass fl-istonku | Emorraġija minn wara l‑peritonew | Emorraġija gastro-intestinali u minn wara l‑peritonew b’eżitu fatali, pankreatite. Disturbi gastro-intestinali tan-naħa ta’ fuq tal-imsaren (esofaġite, ulċerazzjoni esofaġeali, perforazzjoni, gastrite erosiva, dwodenite erosiva, ulċera/perforazzjoni gastro-dwodenali)\*; disturbi gastro-intestinali tan-naħa t’isfel tal-imsaren (ulċeri tal-intestin iż-żgħir [ġeġunu u ilju] u l‑kbir [kolon u rettu] kolite u perforazzjoni intestinali)\*; sintomi gastriċi u tan-naħa ta’ fuq tal-imsaren\* bħal gastralġja (ara sezzjoni 4.4); dawn ir-reazzjonijiet gastro-intestinali relatati ma’ ASA jistgħu jew jistgħu ma jkunux assoċjati ma’ emorraġija u jistgħu jseħħu b’kwalunkwe doża ta’ acetylsalicylic acid u kemm f’pazjenti b’sintomi ta’ twissija jew mingħajr u kemm f’pazjenti li m’għandhomx passat mediku ta’ avvenimenti gastro-intestinali serji\*. Kolite (li tinkludi kolite ulċerativa jew limfoċitika), stomatite, pankreatite akuta fil-kuntest ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva minħabba acetylsalicylic acid\*. |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara |  |  |  | Insuffiċjenza akuta tal-fwied, ħsara lill-fwied, l‑aktar epatoċellulari\*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied\*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite kronika\* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Tbenġil | Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura) |  | Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta’ Stevens Johnson, eritema multiforme, exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP)), anġjoedima, sindromu ta’ sensittività eċċessiva kkawżat mill-mediċina, raxx kkawżat mill-mediċina b’eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) (ara sezzjoni 4.4)\*, raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus, eruzzjonijiet fil-ġilda li dejjem iseħħu fl-istess post (fixed eruption)\* |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider |  |  | Gajnikomastja |  |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u fit-tessuti konnettivi |  |  |  | Demm fil-muskolu u fl-għadam (emartrożi), artrite, artralġija, majalġja |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja |  | Ematurja |  | Insuffiċjenza renali\*, indeboliment renali akut (speċjalment f’pazjenti li diġà għandhom indeboliment renali, il-qalb ma tkunx qiegħda tikkumpensa, sindromu nefritiku jew kura fl-istess ħin b’dijuretiċi)\*, glomerulonefrite, jiżdied il-livell tal-krejatinin fid-demm. |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Fsada fis-sit tal-injezzjoni |  |  | Deni, edima\* |
| Investigazzjonijiet |  | Jitwal il-ħin biex jieqaf id-demm, jonqos l‑għadd tan-newtrofili, jonqos l‑għadd tal-plejtlits |  |  |

\* Informazzjoni rrappurtata f’informazzjoni ppubblikata għal ASA b’frekwenza “mhux magħrufa”.

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l‑awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r‑riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/mt_MT/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Clopidogrel

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

ASA

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

B’intossikazzjoni severa jkun hemm disturbi serji fil-bilanċ aċidu – alkaliniku. L‑ewwel ikun hemm l‑iperventilazzjoni li twassal għall-alkalożi respiratorja. Wara sseħħ l‑aċidożi respiratorja minħabba l‑effett inibitorju fuq iċ-ċentru respiratorju. Ikun hemm ukoll l‑aċidożi metabolika minħabba l‑preżenza tas-saliċilati. Minħabba l‑fatt li ħafna drabi t‑trabi u t‑tfal kemm dawk kbar u kemm dawk ċkejknin jaslu għand it-tabib fi stat avvanzat ta’ intossikazzjoni, il-biċċa l‑kbira tagħhom ikunu diġà laħqu l‑istat ta’ aċidożi.

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

Doża eċċessiva bit-teħid flimkien f’doża fissa ta’ ASA/clopidogrel tista’ tkun assoċjata ma’ żieda fl-ammont ta’ fsada u sussegwentement b’kumplikazzjonijiet mill-fsada minħabba l‑effetti farmakoloġiċi ta’ clopidogrel u ASA.

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

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

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

In-numru ta’ pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta’ tmien [mewt kardjovaskulari (KV), infart mijokardijaku (IM) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma’ ASA u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat b’ASA, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv (TRR) ta’ 20% (95% CI ta’ 10% – 28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma’ ASA [tnaqqis fir-riskju relattiv ta’ 17% f’pazjenti li kienu kkurati b’mod konservattiv, 29% meta kellhom anġjoplastija koronarja transluminali perkutaneja (PTCA) bi stent jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta’ bajpass f’arterja koronarja (CABG)]. Avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt aħħari primarju) ġew evitati, bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta’ 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: −26.9, 26.7), 6% (CI: −33.5, 34.3) u 14% (CI: −31.6, 44.2), matul l‑intervalli tal-istudji ta’ 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 u 9–12‑il xahar, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta’ kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta’ clopidogrel flimkien ma’ ASA ma kibirx, filwaqt li kompla r‑riskju ta’ emorraġija (ara sezzjoni 4.4).

L‑użu ta’ clopidogrel fi CURE ġie assoċjat ma’ tnaqqis fil-ħtieġa ta’ kura trombolitika (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) u inibituri ta’ GPIIb/IIIa (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

In-numri ta’ pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta’ tmiem (mewt KV, IM, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi għall-kura) kien 1,035 (16.5%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma’ ASA u 1,187 (18.8%) fil-grupp ikkurat b’ASA, tnaqqis ta’ 14% fir-riskju relattiv) (95% CI ta’ 6% – 21%, p=0.0005) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma’ASA. Dan il-benefiċċju ġie l‑iktar mit-tnaqqis li kien statistikament sinifikanti tal-inċidenza ta’ MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma’ASA u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat b’ASA]. Ma ġie osservat ebda effett fir-rata ta’ kemm il-pazjenti kellhom jerġgħu jiddaħħlu l‑isptar għall-anġina instabbli.

Ir-riżultati f’popolazzjonijiet b’karatteristiċi differenti (eż. anġina instabbli jew MI mhux tal‑mewġa‑Q, minn livelli baxxa sa għolja ta’ riskju, dijabete, il-bżonn ta’ revaskularizzazzjoni, età, sess, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati tal-analiżi primarja. Partikularment, f’analiżi post-hoc f’ 2,172 pazjent (17% tal-popolazzjoni kollha CURE) li kellhom stent impoġġija (Stent-CURE), id-data wriet li clopidogrel, imqabbel ma plaċebo, wera RRR sinifikanti ta’ 26.2% favur clopidogrel għal punt ko-primarju ta’ tmiem (mewt b’ CV, MI, puplesija) u wkoll RRR sinifikanti ta’ 23.9% għatt-tieni punt ko-primarju ta’ tmiem (mewt b’ CV, MI, puplesija jew iskemija li mhux qed tirrispondi ghall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta’ clopidogrel f’dan is-sottogrup ta’ pazjenti ma qajjemx tħassib partikulari. Għalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali tal-istudju.

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li ppreżentaw fi żmien 12il siegħa mill-bidu ta’ infart mijokardijaku b’ST elevat, fejn kien ippjanat li tingħata t‑terapija trombolitika. Il-pazjenti rċevew clopidogrel (300 mg bħala d‑doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, n=1,752) flimkien ma’ ASA jew ASA waħdu (n=1,739), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħħari kien il-ġrajja ta’ arterja miżduda relatata ma’ infart fl-anġjogram qabel ma l‑pazjent kien liċenzjat biex joħrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l‑anġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l‑anġjografija, l‑punt primarju u aħħari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l‑pazjent kien liċenzjat li joħrog mill-isptar. Il-grupp ta’ pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥65 sena. It-total ta’ 99.7% tal-pazjenti rċevew is-sustanzi fibrinolitiċi (speċifiċi ghall-fibrina: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% eparina, 78.7% beta blokkanti, 54.7% inibituri ACE u 63% statins.

Ħmistax fil-mija (15.0%) tal-pazjenti fil-grupp tal-clopidogrel flimkien ma’ ASA u 21.7% tal-grupp ikkurat b’ASA waħdu laħqu l‑punt primarju u aħħari, li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta’ 6.7% u 36% ta’ tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p<0.001), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd tal-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 eparina użata.

L-analiżi tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċevew doża ta’ kkargar (LD-loading dose) ta’ 300 mg ta’ clopidogrel (n=933) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta’ mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma’ dawk li rċevew plaċebo (n=930) (3.6% b’trattament minn qabel b’clopidogrel kontra 6.2% bi plaċebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; p=0.008). Il-pazjenti li rċevew 300 mg LD ta’ clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta’ mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġurnata wara PCI meta mqabbla ma’ dawk li rċevew plaċebo (7.5% b’trattament minn qabel b’clopidogrel kontra 12.0% bi plaċebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; p=0.001). Madankollu, dan l-iskop finali kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in ġenerali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma ġiet osservata ebda differenza sinifikanti fir-rati ta’ fsada maġġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b’trattament minn qabel b’clopidogrel kontra 1.9% bi plaċebo, p>0.99). Ir-riżultati ta’ din l-analiżi jsostnu l-użu kmieni ta’ doża ta’ kkargar ta’ clopidogrel f’STEMI u l-istrateġija ta’ trattament ta’ rutina minn qabel b’clopidogrel f’pazjenti li jkunu għadejjin minn PCI. L‑għamla ta’ 2×2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li ppreżentaw fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi ta’ suspett ta’ MI b’abnormalitajiet fl-ECG suġġestivi t’hekk (jiġifieri ST elevat, ST imniżżel jew blokk tal-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) flimkien ma’ ASA (162 mg/jum) jew ASA waħdu (162 mg/jum) (n=22,891), għal 28 jum jew sakemm tħallew jitilqu mill-isptar. Iż-zewġ punti primarji tal-aħħar kienu l‑mewt minn kwalunkwe kawża u l‑ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥60 sena (26% ≥70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitiċi.

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

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

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

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

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

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

Tnaqqis fil-qawwa ta’ Sustanzi Inibitorji ta’ P2Y12 f’ACS (acute coronory sindrome – sindromu koronarju akut).

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

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

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

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

B’mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b’STEMI jew NSTEMI jew anġina li ma kinitx stabbli (DAPT ta’ tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta’ mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta’ segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta’ DAPT ta’ tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta’ DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta’ segwitu għaż-żewġ gruppi kien ta’ 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taħt studju kienu simili għaż-żewġ gruppi.

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L‑Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r‑riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta’ referenza li fih clopidogrel/acetylsalicyclic acid f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta’ aterosklerożi koronarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l‑użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Clopidogrel:

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Wara doża waħda ta’ kkargar ta’ 300 mg clopidogrel, is-Cmax tal-metabolit attiv huwa darbtejn ogħla minn kemm ikun wara erbat ijiem ta’ doża ta’ manteniment ta’ 75 mg. Cmax iseħħ madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta’ clopidogrel 14C-tikkettat fil-bniedem, bejn wieħed u ieħor 50% kien mneħħi fl-urina u bejn wieħed u ieħor 46% ħareġ fl-ippurgar fl-intervall ta’ 120 siegħa wara d‑dożaġġ. Wara doża orali waħda ta’ 75mg, clopidogrel għandu l‑half-life bejn wieħed u ieħor ta’ 6 sigħat. Il-half-life tat-tneħħija tal-metabolit (inattiv) prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

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

L‑allel CYP2C19\*1 jikkorrispondi ma’ metaboliżmu kompletament funzjonali filwaqt li l‑alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jikkorrispondu ma’ metaboliżmu li mhuwiex funzjonali. L‑alleli CYP2C19\*2 u CYP2C19\*3 jgħoddu għall-parti l‑kbira tal-alleli b’funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dgħajfa Kawkażi (85%) u Asjatiċi (99%). Alleli oħra assoċjati ma’ metaboliżmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, u \*8. Pazjent li huwa metabolizzatur dgħajjef ikollu żewġ alleli li mhumiex funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippubblikat, il-frekwenza ta’ ġenotipi ta’ metabolizzaturi dgħajfa ta’ CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċiniżi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta’ CYP2C19 f’pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip crossover f’40 suġġett f’saħħtu, 10 f’kull wieħed mill-erba’ gruppi ta’ metabolizzaturi ta’ CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dgħajjef), evalwa r‑rispons farmakokinetiku u dak kontra l‑plejtlits b’300 mg segwita b’75 mg/jum u 600 mg segwita b’150 mg/jum, kull wieħed għal total ta’ 5 ijiem (livell fiss).

Ma ġew osservati l‑ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l‑inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dgħajfa, l‑espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b’63 – 71% meta mqabbla ma’ metabolizzaturi estensivi. Wara s‑sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l‑plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dgħajfa b’IPA medja (5 µM ADP) ta’ 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma’ IPA ta’ 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l‑metabolizzaturi dgħajfa rċevew is-sistema ta’ dożaġġ ta’ 600 mg/150 mg, l‑espożizzjoni tal-metabolit attiv kienet akbar milli bis-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg. Barra minn hekk, IPA kienet ta’ 32% (24 siegħa) u 61% (Jum 5), u dawn kienu akbar milli fil-metabolizzaturi dgħajfa li rċevew is-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg u simili għall-gruppi ta’ metabolizzaturi l‑oħra ta’ CYP2C19 li rċevew is-sistema ta’ dożaġġ ta’ 300 mg/75 mg. Sistema ta’ dożaġġ adattata għal din il-popolazzjoni ta’pazjenti ma ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

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

Acetylsalicilyic acid (ASA):

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

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

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

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

Clopidogrel

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

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

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

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

Clopidogrel ma 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 dawrien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s‑sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha joħorġu fil-ħalib. B’konsegwenza ta’ dan, ma jistax jiġi eskluż xi effett dirett (daqsxejn ta’ tossiċita’), jew xi effett indirett (ma jintiegħemx tajjeb).

Acetylsalicylic acid

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

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

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Il-qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline

Lactose

Croscarmellose sodium

Hydroxypropylcellulose

Silica anidrat kollojdali

Talc

Castor oil idroġenat

Starch preġelatinizzat

Stearic acid

Iron oxide isfar (E172)

Kisi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

Hypromellose

Triacetin

Talc

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Glycerol Monocaprylocaproate (E422)

Sodium lauril sulfate

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

Hypromellose

Triacetin

Talc

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)

Titanium dioxide (E171)

Allura Red AC (E129)

Glycerol monocaprylocaprate (E422)

Sodium lauril sulfate

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Folji: 2 snin

Fliexken: 15-il xahar

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

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

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

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

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

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

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta ’Jannar 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta’ Marzu 2024

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

# A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Mylan Hungary Kft., H‑2900 Komárom, Mylan utca 1, Komárom, L‑Ungerija.

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF

# A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l‑fuljett għal aktar informazzjoni

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b’rita

Folji

28 pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

Folji b’doża waħda:

28 × 1 pillola miksija b’rita

30 × 1 pillola miksija b’rita

Fliexken:

100 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali

Tiblax id-dessikant.

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

EU/1/19/1395/001 – 28 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/002 – 30 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-folji tal-aluminju

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

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

EU/1/19/1395/005 – 100 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-fliexken tal-HDPE

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l‑fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali

Tiblax id-dessikant.

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

EU/1/19/1395/005

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli

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

Viatris Limited

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u Allura Red AC.

Ara l‑fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b’rita

Folji

28 pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

Folji b’doża waħda:

28 × 1 pillola miksija b’rita

30 × 1 pillola miksija b’rita

Fliexken:

100 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali

Tiblax id-dessikant.

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

EU/1/19/1395/006 – 28 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-folji tal-aluminju

EU/1/19/1395/007 – 30 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-folji tal-aluminju

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

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

EU/1/19/1395/010 – 100 pillola miksija b’rita f’pakketti bil-fliexken tal-HDPE

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u Allura Red AC.

Ara l‑fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali

Tiblax id-dessikant.

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

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

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

EU/1/19/1395/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli

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

Viatris Limited

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

# B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita

clopidogrel/acetylsalicylic acid

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l‑istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possbbili li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F’dan il-fuljett

1. X’inhu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

3. Kif għandek tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris u għalxiex jintuża**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fih clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA) u jifforma parti minn grupp ta’ mediċini msejħa prodotti mediċinali ta’ kontra l‑plejtlets. Plejtlets huma strutturi żgħar ħafna fid-demm, li jinġemġħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demm. Il-prodotti mediċinali ta’ kontra l‑plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l‑possibbiltajiet li jiffurmaw ċapep tad-demm (proċess imsejjaħ aterotrombożi).

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jittieħed mill-adulti biex ma jħallix li ċapep tad-demm jifformaw fl-arterji mwebbsin li jista’ jwassal għal avvenimenti aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris**

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

* jekk inti allerġiku/a għal clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA) jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
* jekk inti allerġiku/a għal prodotti oħra msejħa prodotti anti-infjammatori li mhumiex sterojdi li ħafna drabi jintużaw għall-kura ta’ kundizzjonijiet ta’ uġigħ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi.
* jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l‑ażma, tnixxija nażali (l‑imnieħer iniżżel) u qarnit fl-imnieħer (tip ta’ tkabbir tal-mukoża tal-imnieħer) kollha flimkien.
* jekk tbati minn kundizzjoni medika li fil-preżent qiegħda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l‑moħħ.
* jekk tbati minn mard sever tal-fwied.
* jekk tbati minn mard sever tal-kliewi.
* jekk qiegħda fl-aħħar tliet xhur tat-tqala tiegħek, m’għandekx tuża dożi ta’ aktar minn 100 mg kuljum (ara s-sezzjoni “Tqala, treddigħ u fertilità”).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taħt tgħodd għalik, ħu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris:

* jekk tinsab f’riskju ta’ emorraġija bħal:
* kundizzjoni medika li tpoġġik f’riskju ta’ fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
* mard fid-demm li jwassal għal fsada minn ġewwa (dmija f’xi tessuti, organi jew ġogi ta’ ġismek).
* ferita serja riċenti.
* operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
* operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
* jekk kellek xi embolu f’xi arterja tal-moħħ (puplesija iskemika) li seħħet f’dawn l‑aħħar sebat ijiem.
* jekk tbati minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
* jekk għandek passat mediku ta’ ażma jew ta’ reazzjonijiet allerġiċi li jinkludu allerġija għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
* jekk għandek il-gotta.
* jekk tixrob l‑alkoħol, minħabba ż‑żieda fir-riskju ta’ fsada jew ta’ ferita gastrointestinali.
* jekk għandek kondizzjoni magħrufa bħala defiċjenza ta’ glucose‑6‑phosphate dehydrogenase (G6PD) minħabba r‑riskju ta’ forma partikulari ta’ anemija (l‑għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm ikun baxx).

Waqt li qed tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

* Għandek tgħid lit-tabib tiegħek
* jekk ser issirlek xi operazzjoni (anki tas-snien).
* jekk għandek xi uġigħ fl-istonku jew fl-addome jew fsada fl-istonku jew fl-imsaren (l‑ippurgar ikun aħmar jew iswed).
* Għandek ukoll minnufih tgħid lit-tabib tiegħek jekk toħroġlok xi kundizzjoni medika magħrufa bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew PTT li tinkludi deni u tbenġil taħt il-ġilda li jista’ jidher bħala ponot zgħar ħomor flimkien ma’ jew mingħajr għeja kbira, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra) li jkunu bla spjegazzjoni (ara sezzjoni 4).
* Jekk taqta’ x’imkien jew tweġġa’, id-demm jista’ jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa minħabba il-mod ta’ kif taħdem il-mediċina tiegħek minħabba li ma tħallix li jifformaw ċapep tad-demm. Ħafna drabi, għal qatgħat u weġgħat żgħar, eż. taqta’ lilek innifsek waqt li qed tqaxxar, dan ma jkunx importanti. Madankollu, jekk id-demm ikun qed jinkwetak, għandek minnufih tagħmel kuntatt mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’).
* It-tabib jista’ jordnalek xi testijiet tad-demm.
* Għandek minnufih tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sintomi jew sinjali ta’ Reazzjoni għall-Mediċina b’Eosinofilja u Sintomi Sistemiċi (DRESS- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) li jistgħu jinkludu sintomi li jixbhu dawk ta’ riħ u raxx bid-deni, glandoli limfatiċi minfuħin u żieda f’tip ta’ ċellula bajda tad-demm (eosinofilja). Riżultati oħra ta’ testijiet tad-demm mhux normali jistgħu jinkludu (iżda mhux limitati għal) żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’).

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

Xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw l‑użu ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris u viċe-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tieħu

* mediċini li jistgħu jżidu r‑riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
* sustanzi kontra l‑koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d‑demm,
* ASA jew mediċina oħra anti-infjammatorja li mhijiex sterojde, normalment użata biex jiġi ittrattat l‑uġigħ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
* l‑eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
* ticlopidine, jew sustanzi oħra kontra l‑plejtlits,
* inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta’ serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li s‑soltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
* rifampicin (użat għat-trattament ta’ infezzjonijiet severi).
* omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku,
* methotrexate, mediċina użati għat-trattament ta’ mard sever fil-ġogi (artrite rewmatojde) jew mard fil-ġilda (psoriasis),
* acetazolamide, mediċina użata għat-trattament tal-glawkoma (żieda fil-pressjoni okulari) jew tal-epilessija jew biex iżżid il-fluss tal-awrina,
* probenecid, benzbromarone, jew sulfinpyrazone, mediċini użati għat-trattament tal-gotta,
* fluconazole jew voriconazole, mediċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
* efavirenz u tenofovir, jew mediċini oħra anti-retrovirali (mediċini użati għat-trattament ta’ infezzjonijiet tal-HIV)
* valproic acid, valproate jew carbamazepine, mediċini għat-trattament ta’ xi forom tal-epilessija,
* it-tilqima kontra l‑varicella, mediċina użata biex tippreveni l‑ġidri r‑riħ jew il-ħruq ta’ Sant’Antnin, fi żmien 6 ġimgħat minn mindu ħadt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jew jekk għandek infezzjoni attiva ta’ ġidri r‑riħ jew ħruq ta’ Sant’Antnin (ara sezzjoni 2 “Tfal u adolexxenti”),
* moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
* repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
* paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
* nicorandil, mediċina għat-trattament ta’ wġigħ fis-sider ikkawżat mill-qalb.
* opjojdi: waqt li tkun qed tiġi kkurat b’clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata kwalunkwe riċetta ta’ opjojdi (użat għat-trattament ta’ wġigħ sever)
* rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta’ kolesterol).

Għandek twaqqaf kura oħra b’clopidogrel waqt li qed/a tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris.

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

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

Tqala u treddigħ

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Ikun aħjar jekk ma tiħux din il-mediċina waqt l‑ewwel u t‑tieni trimestru tat-tqala.

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

Jekk tkompli jew tibda t-trattament bi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris waqt it-tqala skont l-istruzzjoni tat-tabib, uża Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris skont il-parir tat-tabib tiegħek u tużax doża ogħla milli jkun rakkomandat.

**Tqala – l-aħħar trimestru**

Tiħux aktar minn 100 mg kuljum ta’ Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jekk tkun fl-aħħar 3 xhur tat-tqala peress li jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek jew jikkawża problemi waqt il-ħlas. Jista’ jikkawża problemi fil-kliewi u fil-qalb tat-tarbija fil-ġuf tiegħek. Jista’ jaffettwa t-tendenza tal-ħruġ tad-demm tiegħek u tat-tarbija tiegħek u jwassal biex il-ħlas iseħħ aktar tard jew idum aktar milli jkun mistenni.

Jekk tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris f’dożi baxxi (sa u inkluż 100 mg kuljum), ikollok bżonn monitoraġġ ostetriku strett kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

**Tqala – l-ewwel u t-tieni trimestru**

M’għandekx tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris waqt l-ewwel 6 xhur tat-tqala sakemm dan ma jkunx assolutament meħtieġ u rakkomandat mit-tabib tiegħek. Jekk inti teħtieġ trattament waqt dan il-perjodu jew waqt li tkun qed tipprova toħroġ tqila, għandha tintuża l-inqas doża għall-inqas żmien possibbli. Jekk jittieħed għal aktar minn ftit jiem mill-20 ġimgħa tat-tqala ’l quddiem, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris jista’ jikkawża problemi fil-kliewi fit-tarbija fil-ġuf tiegħek li jistgħu jwasslu għal livelli baxxi tal-fluwidu amnjotiku li jinsab madwar it-tarbija (oligoidroamnjożi) jew tidjiq ta’ vina/arterja tad-demm (ductus arteriosus) fil-qalb tat-tarbija. Jekk teħtieġ it-trattament għal aktar minn ftit jiem, it-tabib tiegħek jista’ jirrakomanda aktar monitoraġġ.

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 tal-ispiżjar/a tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u tħaddim ta’ magni

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris m’għandux jaffettwa is-sewqan jew it-tħaddim ta’ magni.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fih lactose

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fih sodium

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita fihom ukoll Allura Red AC

Allura Red AC jista’ jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

**3. Kif għandek tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris**

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

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

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

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

Jekk tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emerġenza ta’ sptar minħabba ż‑żieda fir-riskju ta’ dmija.

Jekk tinsa tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Jekk tieqaf tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

* id-deni, sinjali ta’ infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista’ jkunu minħabba tnaqqis rari ta’ xi ċelluli tad-demm.
* sinjali ta’ mard tal-fwied bħal sfurija tal-ġilda u/jew tal-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma’ emoraġija li tidher taħt il-ġilda bħala ponot żgħar ħomor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u prekawzjonijiet’).
* nefħa fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxx u ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allerġika.
* reazzjoni severa li taffettwa l-ġilda, id-demm u l-organi interni (DRESS) (ara sezzjoni 2 ‘Twissijiet u Prekawzjonijiet’).

**Il-fsada hija l‑iżjed effett sekondarju komuni li deher b’Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris.** Din tista’ sseħħ bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbenġil,ematoma (fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda), tinfaraġ, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F’numru żgħir ta’ każijiet ġiet irrappurtata fsada fl-għajn, fir-ras (speċjalment fl-anzjani), fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tesperjenza fsada fit-tul meta tkun qed tieħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

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

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

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

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

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffejra (il-ġilda u/jew l‑għajnejn jisfaru); ħruq fl-istonku u/jew fl-esofagu (gerżuma tal-ikel); uġigħ addominali sever flimkien ma’ jew mingħajr uġigħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tieħu n‑nifs, xi daqqiet assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allerġiċi ġeneralizzati (pereżempju, sensazzjoni ta’ sħana ma’ ġismek kollu b’skonfort ġenerali f’daqqa sakemm tħossok ħażin); nefħa fil-ħalq; infafet fil-ġilda; allerġija tal-ġilda; uġigħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; alluċinazzjonijiet; uġigħ fil-ġogi; uġigħ muskolari; tibdil fil-mod ta’ kif jintiegħem l‑ikel jew ma tibqax ittiegħem l‑ikel, infjammazzjoni tal-arterji u l‑vini ż‑żgħar.

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

Perforazzjoni tal-ulċera, żanżin fil-widnejn, telf tas-smigħ, reazzjonijiet allerġiċi jew ta’ sensittività eċċessiva għall-għarrieda, li jistgħu jkunu ta’ periklu għall-ħajja b’uġigħ fis-sider jew fiż-żaqq, mard tal-kliewi, livell baxx ta’ zokkor fid-demm, gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġigħ u infjammazzjoni fil-ġogi minħabba l‑kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l‑allerġiji għall-ikel, forma partikulari ta’ anemija (l‑għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm ikun baxx) (ara sezzjoni 2 “Twissijiet u prekawzjonijiet”), nefħa.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l‑effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris**

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

Tużax din il-mediċina wara d‑data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-folja u l‑flixkun

wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Aħżen taħt 25°C.

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

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

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

X’fih Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pillola miksija b’rita

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

Is-sustanzi mhux attivi l‑oħra huma:

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pillola miksija b’rita

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

Is-sustanzi l‑oħra huma:

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b’rita huma ta’ lewn isfar, b’forma ovali bikonvessa, b’CA2 stampata fuq naħa waħda tal-pillola u M fuq in-naħa l­oħra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b’rita huma ta’ lewn roża, b’forma ovali bikonvessa, b’CA3 stampata fuq naħa waħda tal-pillola u M fuq in-naħa l­oħra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

**Manifatturi**

Mylan Hungary Kft., H‑2900 Komárom, Mylan utca 1, L‑Ungerija.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft.  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf.: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J. Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**  Viatris Austria GmbH  Tel: +43 1 86390 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 21 412 72 00 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | **Slovenija**  Viatris d.o.o  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Limited Τηλ: + 357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l‑aħħar f’ {xahar SSSS}**

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