

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 102.6 mg ta' lactose (bħala lactose monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli sofor, għamla ta' kapsula miksijin b'rita. Il-pilloli huma twal 14.0 mm u wisgħin 6.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti li diġà qegħdin jiehdu kemm clopidogrel u kemm acetylsalicylic acid (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva huwa prodott mediċinali ta' kombinazzjoni b'doża fissa sabiex titkompla t-terapija fi:

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u nies akbar fl-età

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jintuża wara li l-ewwel tkun inbdiet it-terapija b'clopidogrel u ASA mogħtija b'mod separat.

- *F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (angina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il-mewġa-Q):* Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif mill-provi kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wieħed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.
- *F'pazjenti b'infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat:* It-terapija għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat.

Il-benefiċċju tal-użu ta' clopidogrel flimkien ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wieħed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.

Jekk taqbez doża:

- Fi żmien 12-il siegħa mill-ħin skedat tas-soltu: il-pazjenti għandhom minnufih jiehdu d-doża u mbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-ħin skedat tas-soltu.
- Wara iżjed minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża fil-ħin skedat tas-soltu u m'għandhomx jiehdu doża doppja.

- **Popolazzjoni pedjatrika**
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma ġewx stabbiliti fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena. Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid mhijiex rakkomandata f'din il-popolazzjoni.
- **Indeboliment renali**
Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid m'għandhiex tintuża 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, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela.
- **Indeboliment epatiku**
Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid m'għandhiex tintuża 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, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Fsada patoloġika attiva bħal ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

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

- Sensittività eċċessiva għall-mediċini antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi (NSAIDs) u sindromu ta' azzma, rinite u qarnit fl-imnieher. Pazjenti li diġà jbatu minn mastoċistosi, fejn l-użu ta' acetylsalicylic acid f'dawn il-pazjenti jista' jikkawża reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu xokk għas-sistema ċirkulatorja b'ħmura fil-wieċ u fl-għonq, ipotensjoni, takikardija u rimettar).
- Indeboliment renali sever.
- It-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi ta' fsada u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju ta' fsada u ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija, għandu jiġi kkunsidrat mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi

u/jew ittestjar iehor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l-plejtlits, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trauma, 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). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluz dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu flimkien tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' antikoagulanti li jittiehdu b'mod orali billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Qabel ma jittiehed xi prodott mediċinali ġdid u qabel ma tiġi ppjanata xi kirurgija, il-pazjenti għandhom jinformat lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qegħdin jiehdu l-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid. 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, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha titwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija.

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ittawwal iż-żmien tal-isada u għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom leżjonijiet b'tendenza li jnixxu d-demm (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu mġarrfa li d-demm jista' jdum aktar nis-soltu biex jieqaf meta jiehdu l-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u għandhom jinformat lill-ispeċjalista tagħhom dwar kull fsada li mhix tas-soltu (post jew kemm damet).

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

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

Emofilja akwiżita

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

Attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija

Intwera li f'pazjenti li kellhom attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija u li huma f'riskju għoli li jerga' jkollhom xi avvenimenti iskemiċi, it-tehid flimkien ta' clopidogrel u ASA jżid l-emorragiji maġġuri. Għalhekk, f'sitwazzjonijiet kliniċi fejn m'hemmx provi li din l-assoċjazzjoni hija ta' benefiċċju, dan it-tehid 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.

Peress li parti mill-metaboliżmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-relevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwijin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

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

Hemm bżonn ta' kawtela minhabba ASA

- F' pazjenti b'passat mediku ta' azzma jew disturbi allergiċi minhabba li jiżdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dozi baxxi ta' ASA jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' urate.
- Fit-tfal taht 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.

Gastrointestinali (GI)

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela f' pazjenti b'passat mediku ta' ulċera peptika jew emorragija gastro-dwodenali jew b'sintomi ħfief li juru xi disturbi fl-istonku jew ta' parti ta' fuq tal-imsaren għax dan jista' jkun minhabba ulċerazzjoni gastrika li tista' twassal għal emorragija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġiġh fl-istonku, ħruq fl-istonku, tqalligh, rimettar u jista' jkun hemm emorragija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jsejtnu f' kwalunkwe hin matul it-terapija. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta' ulċerazzjoni jew emorragija 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 isejtnu (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' l-app lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 6.1).

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

Antikoagulant li jittiehdu mill-halq

L-amministrazzjoni flimkien tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' antikoagulant li jittiehdu mill-halq mhix rakkomandata billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f' pazjenti li rċevew terapija għal żmien twil ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela f' pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (ara sezzjoni 4.4).

Eparina

Fi studju kliniku li sar fuq persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn ta' bidla fid-doża minhabba clopidogrel, lanqas ma' dan biddel l-effett tal-eparina fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien mal-eparina ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-platelets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u l-eparina, li tista' twassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi

Is-sigurtà tat-tehid 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 jinghataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà tat-tehid flimkien tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u sustanzi trombolitiċi oħra ma ġietx stabbilita formalment u din għandha ssir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs

Fi studju klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom, it-tehid flimkien ta' clopidogrel u naproxen zied il-fsada mohbija gastro-intestinali. Minhabba f'hekk, l-użu flimkien mal-NSAIDs inklużi l-inibituri Cox-2 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif sperimentali jissuggerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' asperina fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta dawn jinghataw fl-istess hin. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertezzu dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuża f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux jinstiltu 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).

SSRIs

Peress li l-SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-platelets u jżidu r-riskju ta' fsada, it-tehid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

Terapija oħra meħuda flimkien ma' clopidogrel

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

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole and esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine u chloramphenicol.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

Omeprazole 80 mg mogħti darba kuljum jew fl-istess hin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-tehid 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-platelets. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

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

Ġie osservat li b'pantoprazole jew b'lansoprazole, it-tnaqqis fl-espożizzjoni tal-metabolit mhuwiex daqshekk spikkat.

Waqf kura fl-istess hin 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 ma' tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-platelets b'15 % u b'11 % rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jinghata flimkien ma' pantoprazole.

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku bhall-imblokkaturi ta' H₂ (hlief cimetidine li huwa inibitur ta' CYP2C19) jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Ukoll, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma ġietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehid flimkien ma' phenobarbital jew oestrogen.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin jew theophylline ma ġewx modifikati bl-ġħoti flimkien ma' clopidogrel. Antaċidi ma mmodifikawx kemm ġie assorbit clopidogrel.

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma' ASA

Ġew irrapportati interazzjonijiet bejn ASA u l-prodotti mediċinali li ġejjen:

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone)

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

Methotrexate

Minhabba l-preżenza ta' ASA, methotrexate f'dożi ogħla minn 20 mg/ġimgħa għandu jintuża b'kawtela mal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għax dan jista' jinibixxi t-tneħħija renali ta' methotrexate li jista' jwassal għal tossiċità fil-mudullun tal-ġhadam.

Interazzjonijiet oħra ma' ASA

B'dożi ogħla (anti-inflammmatori) ta' ASA ġew irrapportati wkoll interazzjonijiet mal-prodotti mediċinali li ġejjen: inibituri tal-enzima li tikkonverti angjotensin (ACE), acetazolamide, mediċini kontra l-konvulżjonijiet (phenytoin u valproic acid), beta-blokkanti, diuretici u sustanzi ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq.

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 hin fosthom diuretici, beta-blokkanti, inibituri ACE, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jnaqqsu l-livell ta' kolesterol fid-demm, vasodilaturi koronarji, sustanzi antidijabetici (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 tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' xi mediċini li s-soltu jingħataw lill-pazjenti b'mard aterotrombotiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għall-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid waqt it-tqala mhuwiex disponibbli. Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma għandhiex tintuża waqt l-ewwel żewġ trimestri tat-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx tehtieg kura b'clopidogrel/ASA.

Minhabba li fih ASA, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid hija kontra-indikata 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, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

ASA:

Doži baxxi (sa 100 mg/kuljum):

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

Doži ta' 100-500 mg/kuljum:

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

Doži ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

L-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandins jista' jaffettwa b'mod ħażin it-tqala u/jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu. Tagħrif minn studji epidemoloġiċi jissuggerixxu li hemm żieda fir-riskju ta' korriment u ta' difett fil-formazzjoni kardijaka u ta' gastroskizi 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 %a madwar 1.5 %. Huwa maħsub li r-riskju jżdied bid-doża u b'kemm iddum il-kura. Għe muri li fl-annimali l-għoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Sal-erbgha u għoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-ħames xahar tat-tqala), acetylsalicylic acid m'għandux jingħata sakemm mhux verament b'żonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuża minn mara li qieghda tipprova ssir tqila jew sal-erbgha u għoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-ħames xahar tat-tqala), għandha tintuża l-inqas doża possibbli u għall-inqas żmien possibbli.

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

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk clopidogrel johroġ fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-ħalib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħar ta' ASA jinstabu fil-ħalib uman. Waqt kura bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid, it-treddigh għandu jitwaqqaf.

Fertilità

Bil-kombinazzjoni ta' 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 ASA jikkawżax tibdil fil-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa

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

Il-fsada hija l-aktar reazzjoni komuni, irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll fl-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, fejn għet 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 magġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' *bypass graft* tal-qalb f'pazjenti li waqqf u t-terapija iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem sal-operazzjoni tal-*bypass graft*, ir-rata tal-avveniment kienet 9.6% għal clopidogrel + ASA, u 6.3% għal ASA waħdu.

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna, mhux magħruf*
----------------------------------	--------	-------------	------	---------------------------

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilja	Newtrogenija, li tinkludi newtrogenija severa	Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija agranuloċitosi tromboċitopenija severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija.
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku*, mard ta' serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)** sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-agħar*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija*, gotta* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorragija fil-qurriegħa (għew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestijija, sturdament		Disturbi fit-togħma
Disturbi fl-għajnejn		Dmija fl-għajnejn (konġuntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smiġħ* jew żanzin fil-widnejn (tinnitus)*
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorragija serja, emorragija ta' ġerħa ta' wara operazzjoni, vaskulite, ipotensjoni

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pnemonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minhabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġh addominali, dispepsja	Ulċera tal-istonku u ulċera tad-duodenum, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass fl-istonku	Emorraġija minn wara l-peritoneu	Emorraġija gastro-intestinali u minn wara l-peritoneu 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 gastrici u tan-naħa ta' fuq tal-imsaren* bħal gastralġja (ara sezzjoni 4.4); dawn ir-reazzjonijiet gastro-intestinali relatati ma' ASA jistgħu jew jistgħu ma jkunux assoċjati ma' emorraġija u jistgħu
				jseħħu bi 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.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, hsara lill-fwied, l-aktar epatoċellulari*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbenġil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), angjoedima, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus
Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi				Demm fil-muskolu u fl-ghadam (emartrozi), artrite, artralġija, majalġja
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Indeboliment renali akut (speċjalment f'pazjenti li diġà għandhom indeboliment renali, il-qalb ma tkunx qiegħda tikkumpensa, sindromu nefritiku jew kura fl-istess hin b'dijuretiċi)*, glomerulonefrite, jizzied il-livell tal-kreatinin fid-demm.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tal-injezzjoni			Deni
Investigazzjonijiet		Jitwal il-hin biex jiekaf id-demm, jonqos l-ghadd tan-newtrofili, jonqos l-ghadd tal-plejtlits		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda tagħrif dwar doża eċċessiva bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid.

Clopidogrel: Doża eċċessiva wara l-ġħoti ta' clopidogrel tista' twassal għall-żieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adekwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata.

Ma nstabx antidotu għall-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-hin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlets jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

ASA: Is-sintomi li ġeġġien huma assoċjati ma' intossikazzjoni moderata: sturdament, uġiġħ ta' ras, żanżin fil-widnejn (tinnitus), konfużjoni, u sintomi gastro-intestinali (dardir, rimettar u uġiġħ 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 minhabba l-effett inibitorju fuq iċ-ċentru respiratorju. Ikun hemm ukoll l-aċidożi metabolika minhabba l-presenza tas-saliċilati. Minhabba l-fatt li hafna 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 taġnhom ikunu diġà laħqu l-istat ta' aċidożi.

Jistgħu jseħħu wkoll dawn is-sintomi li ġeġġin: ipertermija u perspirazzjoni li jikkawżaw deidratazzjoni, irrekwitezza, aċċessjonijiet, alluċinazzjonijiet u ipoglicemija. Tnaqqis fl-attività tas-sistema nervuża tista' twassal għal koma, kollass kardjovaskulari u insuffiċjenza respiratorja. Id-doża letali ta' acetylsalicylic acid huwa ta' 25-30g. Konċentrazzjonijiet fil-plażma 'l fuq minn 300 mg/l (1.67 mmol/l) ta' saliċilati jindikaw intossikazzjoni.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodroga u wieħed mill-metaboliti tiegħu huwa inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlets. Clopidogrel irid ikun metabolizzat mill-enzimi CYP450 sabiex jiġi prodott il-metabolit attiv li jinibixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlets. 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 taġnhom (madwar 7-10 ijiem) u l-plejtlets jergħu jibdedw 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.

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

Effetti farmakodinamiċi

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-hin tad-dmija reġġu 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' asperina fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits meta dawn jingħataw fl-istess hin. F'studju wieħed, fejn doża waħda ta' ibuprofen 400 mg ġiet mehuda sa 8 sigħat qabel jew sa 30 minuta wara dożaġġ ta' asperina (81 mg) li taħdem b'mod immedjat, ntweri li kien hemm tnaqqis fl-effett ta' ASA fuq il-produzzjoni ta' thromboxane jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwiex probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel flimkien ma' ASA kienu evalwati f'tliet studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 61,900 pazjent. L-istudji CURE, CLARITY u COMMIT, li qabblu clopidogrel flimkien ma' ASA ma' ASA waħdu, iż-żewġ trattamenti ngħataw flimkien ma' terapija oħra li soltu tingħata.

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardjaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġ 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 hin 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 hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmien [mewt kardjovaskulari (KV), infart mijokardjaku (IM) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat b'ASA, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv (TRR) ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA [tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom anġjoplastija koronarja transluminale perkutaneja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)]. Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari

godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12-il xhar, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA ma kibirx, filwaqt li kompli r-riskju ta' emorraġija (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE kien assoċjat mat-tnaqqis fil-bżonn ta' kura trombolitika (TRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) u inibituri ta' GPIIb/IIIa (TRR = 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' 5% 21%, $p = 0.0005$) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA. Dan il-benefiċċju gie 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 gie osservat ebda effett fir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu jiddaħħlu l-isptar għall-aġina instabbli.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku b'ST elevat, fejn kien ipprovanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1,752$) flimkien ma' ASA jew ASA waħdu ($n=1,739$), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-građa ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardjaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-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 aħhari, li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd tal-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi 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-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li pprezentaw fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi ta' suspett ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG suġġestivi t'hekk (jigifieri ST elevat, ST imniżżel jew blokk tal-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) flimkien ma' ASA (162 mg/jum) jew ASA waħdu (162 mg/jum) ($n=22,891$), għal 28 jum jew sakemm thallew jitolqu mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji tal-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jigri infart ieħor, il-puplesija jew il-

mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-kura tal-aterosklerozi koronarja, l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini neħħiet l-obbligu li jiġi ppreżentati r-riżultati bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid f'kull sottogrupp tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għall-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

Wara doži orali kemm ta' darba u kemm ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-medji tal-ogħla livelli fil-plażma ta' clopidogrel li ma nbidilx (madwar 2.2 –2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħhew madwar 45 minuta wara li ttiehdet 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 reversibbli 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 mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattivi 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. *In vitro*, din is-sensjela ta' reazzjonijiet metabolici sseħħ bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. 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 wiehed u iehor 50% kien mneħħi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-half-life bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-half-life tat-tneħħija tal-metabolit (inattiv) prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metabolizmu li mhuwiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jghoddu għal parti l-kbira tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dghajfa Kawkaži (85 %) u Asjatiči (99%). Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Pazjent li huwa metabolizzatur dghajjef ikollu żewġ alleli li mhuwiex funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippubblikat, il-frekwenza ta' ġenotipi ta' metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ĉiniži. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehied mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mghaġġel, estensiv, intermedju u dghajjef), 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 wiehied 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 mghaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, 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 dghajfa b'IPA medja (5 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzatur dghajfa 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 dghajfa 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 dghajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 μ M ADP) tnaqqset b'differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influenza 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 retrospektivi sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikat.

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

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

Fi CURE, CLARITY, ACTIVE-A u wiehied 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 dghajfa.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tat-tgħaqdid f'massa tal-plejtllets kawża tal-ADP kienet simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-ħin ta' fsada kienet ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

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

Acetylsalicylic acid (ASA):

Assorbiment

Wara li jiġi assorbit, l-ASA f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jiġi idrolizzat għal salicylic acid bl-ogħla livelli ta' salicylic acid fil-plażma jintlaħqu fi żmien siegħa minn wara li tittiehed id-doża, waqt li f'tit 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 qawwiya 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 fil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid, malajr jiġi idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b'half-life ta' 0.3 sa 0.4 sigħat għal doži ta' ASA minn 75 mg sa 100 mg. Salicylic acid huwa fil-parti l-kbira tiegħu konjugat fil-fwied biex jifforma salicyluric acid, xi glukuronidu fenoliku, xi glukuronidu aċilu u xi numru ta' metaboliti minuri. Salicylic acid fil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid 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 doži tossiċi (10-20 g), il-half-life fil-plażma jista' jiżdied għal iktar minn 20 siegħa. F'doži għolja ta' ASA, l-eliminazzjoni ta' salicylic acid issegwi kinetika tat-tip zero-order (jiġifieri, ir-rata ta' eliminazzjoni hija kostanti fir-rigward tal-konċentrazzjoni fil-plażma), b'half-life apparenti ta' 6 sigħat jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddependi mill-pH tal-awrina. Hekk kif il-pH tal-awrina togħla 'l fuq minn 6.5, it-tneħħija renali ta' salicylate li ma jkunx f'rabta mal-proteini jiżdied minn <5 % sa >80 %. Wara doži terapewtiċi, l-eskrezzjoni 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 metabolici 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 sehhew f'dożi li jirrapprezentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

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

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

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

Clopidogrel ma ntweraw li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed 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 johorġu fil-ħalib. B'konsegwenza ta' dan, ma jistax jiġi eskluż xi effett dirett (daqsejn ta' tossiċità), jew xi effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

Acetylsalicylic Acid: Studji b'doża waħda biss urew li t-tossiċità ta' ASA meta jittiehed mill-ħalq huwa baxx. Studji ta' tossiċità b'dożi ripetuti wrew li livelli sa 200 mg/kg/jum huma tollerati tajba fil-firien; klieb jidhru li huma iżjed sensitivi, probabbilment minħabba li l-klieb huma sensitivi ħafna għall-effett ulċeroġeniku tal-NSAIDs. Ma kien hemm ebda kwistjoni inkwetanti b'ASA f'dak li għandu x'jaqsam il-ġenotossiċità jew il-klastoġenicità. Għalkemm ma sarux studji formali ta' karċinoġenicità b'ASA, għe 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.

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

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidone (type A)
Stearic Acid
Croscarmellose sodium
Hydrogenated vegetable oil
Sodium lauril sulfate

Kisi tal-pillola:

Hypromellose 15 cP

Polydextrose
Titanium dioxide (E171)
Quinoline yellow aluminium lake (E104)
Talc
Maltodextrin
Medium chain triglycerides
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba: 30 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura inqas minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

75 mg/75 mg

Aluminju + Dessikant – Folji tal-aluminju. Daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 28 u 30 pillola miksijin b'rita. Fliexken tal-HDPE bojod u b'tapp aħdar tal-polypropylene (PP) li jiflaħ għat-tbagħbis mit-tfal b'dessikant. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita. Fliexken tal-HDPE bojod b'aktar minn saff wieħed u b'tapp aħdar tal-polypropylene (PP) li jiflaħ għat-tbagħbis mit-tfal b'dessikant. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/001-005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 117.8 mg ta' lactose (b'hala lactose monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli roża ċari għal roża, għamla ta' kapsula, miksijin b'rita. Il-pilloli huma twal 14.0 mm u wisgħin 6.8 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva huwa indikat għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f'pazjenti adulti li diġà qegħdin jiehdu kemm clopidogrel u kemm acetylsalicylic acid (ASA). Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva huwa prodott mediċinali ta' kombinazzjoni b'doża fissa sabiex titkompla t-terapija fi:

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u nies akbar fl-età

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva għandu jingħata darba kuljum b'hala doża ta' 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jintuża wara li l-ewwel tkun inbdiet it-terapija b'clopidogrel u ASA mogħtija b'mod separat.

- *F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST (anġina instabbli jew infart mijokardjaku 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 tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wieħed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.

- *F'pazjenti b'infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat*: It-terapija għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju tal-użu ta' clopidogrel flimkien ma' ASA għal aktar minn erba' ġimgħat ma kienx studjat f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.

Jekk taqbez doża:

- Fi żmien 12-il siegħa mill-hin skedat tas-soltu: il-pazjenti għandhom minnufih jiehdu d-doża u mbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin skedat tas-soltu.
- Wara iżjed minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża fil-hin skedat tas-soltu u m'għandhomx jiehdu doża doppja.

- Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma ġewx stabbiliti fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena. Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid mhijiex rakkomandata f'din il-popolazzjoni.

- Indeboliment renali

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3). L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk f'dawn il-pazjenti, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela.

- Indeboliment epatiku

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid m'għandhiex tintuża 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, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever.
- Fsada patoloġika attiva bħal ulċera peptika jew emorraġija intrakranjali.

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi ta' fsada u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju ta' fsada u ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija, għandu jiġi kkunsidrat mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem

u/jew ittestjar iehor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l-plejtlits, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trauma, 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). 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 tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' antikoagulanti li jittiehdu b'mod orali billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Qabel ma jittiehed xi prodott mediċinali ġdid u qabel ma tiġi ppjanata xi kirurgija, il-pazjenti għandhom jinformat lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qegħdin jiehdu l-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid. 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, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha titwaqqaf 7 ijiem qabel il-kirurgija.

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ittawwal iż-żmien tal-isada u għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom leżjonijiet b'tendenza li jnixxu d-demm (speċjalment dawk gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu mgħarrfa li d-demm jista' jdum aktar nis-soltu biex jieqaf meta jiehdu l-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u għandhom jinformat lill-ispeċjalista tagħhom dwar kull fsada li mhix tas-soltu (post jew kemm damet).

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

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

Emofilja akwiżita

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

Attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija

Intwera li f'pazjenti li kellhom attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija u li huma f'riskju għoli li jerga' jkollhom xi avvenimenti iskemiċi, it-tehid flimkien ta' clopidogrel u ASA jżid l-emorragji maġġuri. Għalhekk, f'sitwazzjonijiet kliniċi fejn m'hemmx provi li din l-assoċjazzjoni hija ta' benefiċċju, dan it-tehid 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.

Peress li parti mill-metaboliżmu ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu jsir minn CYP2C19, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-relevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkometanti ta' inibituri qawwijin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4. 5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

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

Hemm bżonn ta' kawtela minhabba ASA

- F'pazjenti b'passat mediku ta' azzma jew disturbi allergiċi minhabba li jiżdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dozi baxxi ta' ASA jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' urate.
- Fit-tfal taht 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.

Gastrointestinali (GI)

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża 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 minhabba ulċerazzjoni gastrika li tista' twassal għal emorraġija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġiġh fl-istonku, ħruq fl-istonku, tqalligh, rimettar u jista' jkun hemm emorraġija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jsejtnu f' kwalunkwe hin matul it-terapija. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta' ulċerazzjoni jew emorraġija gastro-intestinali anki jekk ma kienx hemm passat mediku ta' sintomi gastro-intestinali. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' effetti sekondarji gastro-intestinali u x jistgħu jagħmlu jekk isejtnu (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' l-app lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 6.1).

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

Antikoagulant li jittiehdu mill-halq

L-amministrazzjoni flimkien tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' antikoagulant li jittiehdu mill-halq mhix rakkomandata billi dan jista' jkattar l-intensità tal-fsada (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 għal żmien twil ta' warfarin, l-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (ara sezzjoni 4.4).

Eparina

Fi studju kliniku li sar fuq persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn ta' bidla fid-doża minhabba clopidogrel, lanqas ma' dan biddel l-effett tal-eparina fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien mal-eparina ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-platelets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u l-eparina, li tista' twassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi

Is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li mhumiex u eparini ġiet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardjaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina jinghataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà tat-tehid flimkien tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid u sustanzi trombolitiċi oħra ma ġietx stabbilita formalment u din għandha ssir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs

Fi studju klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom, it-tehid flimkien ta' clopidogrel u naproxen zied il-fsada mohbija gastro-intestinali. Minhabba f'hekk, l-użu flimkien mal-NSAIDs inklużi l-inibituri Cox-2 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif sperimentali jissuggerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' asperina fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta dawn jinghataw fl-istess hin. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertezzu dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuża f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux jinstiltu 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).

SSRIs

Peress li l-SSRIs jaffettwaw l-attivazzjoni tal-platelets u jżidu r-riskju ta' fsada, it-tehid flimkien ta' SSRIs ma' clopidogrel għandu jsir b'kawtela.

Terapija oħra meħuda flimkien ma' clopidogrel

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

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP2C19 jinkludu omeprazole and esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine u chloramphenicol.

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

Omeprazole 80 mg mogħti darba kuljum jew fl-istess hin ma' clopidogrel jew b'differenza ta' 12-il siegħa bejn it-tehid 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-platelets. Huwa mistenni li ma' clopidogrel, esomeprazole jagħti l-istess interazzjoni.

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

Ġie osservat li b'pantoprazole jew b'lansoprazole, it-tnaqqis fl-espożizzjoni tal-metabolit mhuwiex daqshekk spikkat.

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

M'hemm ebda evidenza li prodotti mediċinali oħra li jnaqqsu l-aċidu fl-istonku bhall-imblokkaturi ta' H₂ (hlief cimetidine li huwa inibitur ta' CYP2C19) jew l-antaċidi jaffettwaw l-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-possibilità ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi. Ma ġewx osservati interazzjonijiet farmakodinamiċi li kienu klinikament sinifikanti meta clopidogrel ingħata flimkien ma' atenolol, nifedipine, jew kemm atenolol u nifedipine. Ukoll, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma ġietx influwenzata b'mod sinifikanti mit-tehid flimkien ma' phenobarbital jew oestrogen.

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin jew theophylline ma ġewx modifikati bl-ġħoti flimkien ma' clopidogrel. Antaċidi ma mmodifikawx kemm ġie assorbit clopidogrel.

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma' ASA

Ġew irrapportati interazzjonijiet bejn ASA u l-prodotti mediċinali li ġejjen:

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone)

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

Methotrexate

Minhabba l-preżenza ta' ASA, methotrexate f'dożi ogħla minn 20 mg/ġimgħa għandu jintuża b'kawtela mal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid għax dan jista' jinibixxi t-tneħħija renali ta' methotrexate li jista' jwassal għal tossiċità fil-mudullun tal-ġhadam.

Interazzjonijiet oħra ma' ASA

B'dożi ogħla (anti-inflammatori) ta' ASA ġew irrapportati wkoll interazzjonijiet mal-prodotti mediċinali li ġejjen: inibituri tal-enzima li tikkonverti angjotensin (ACE), acetazolamide, mediċini kontra l-konvulżjonijiet (phenytoin u valproic acid), beta-blokkanti, dijuretiċi u sustanzi ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq.

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 hin 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 tal-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma' xi mediċini li s-soltu jingħataw lill-pazjenti b'mard aterotrombotiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għall-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid waqt it-tqala mhuwiex disponibbli. Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma għandhiex tintuża waqt l-ewwel żewġ trimestri tat-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx tehtieg kura b'clopidogrel/ASA.

Minhabba li fih ASA, il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid hija kontra-indikata 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, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

ASA:

Doži baxxi (sa 100 mg/kuljum):

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

Doži ta' 100-500 mg/kuljum:

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

Doži ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

L-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandins jista' jaffettwa b'mod ħażin it-tqala u/jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu. Tagħrif minn studji epidemoloġiċi jissuggerixxu li hemm żieda fir-riskju ta' korriment u ta' difett fil-formazzjoni kardijaka u ta' gastroskizi 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 %a madwar 1.5 %. Huwa maħsub li r-riskju jżdied bid-doża u b'kemm iddum il-kura. Għe muri li fl-annimali l-għoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Sal-erbgha u għoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-ħames xahar tat-tqala), acetylsalicylic acid m'għandux jingħata sakemm mhux verament b'żonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuża minn mara li qiegħda tipprova ssir tqila jew sal-erbgha u għoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-ħames xahar tat-tqala), għandha tintuża l-inqas doża possibbli u għall-inqas żmien possibbli.

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

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

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk clopidogrel johroġ fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-ħalib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħar ta' ASA jinstabu fil-ħalib uman. Waqt kura bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid, it-treddigh għandu jitwaqqaf.

Fertilità

Bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid m'hemmx ebda tagħrif dwar il-fertilità. Studji li saru fl-annimali wrew li clopidogrel ma jikkawżax tibdil fil-fertilità. Mhuwiex magħruf jekk ASA jikkawżax tibdil fil-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid ma għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Effetti mhux mixtieqa

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

Il-fsada hija l-aktar reazzjoni komuni, irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll fl-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, fejn għet 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 magġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' *bypass graft* tal-qalb f'pazjenti li waqqf u l-terapija iktar minn hamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-hamest ijiem sal-operazzjoni tal-*bypass graft*, ir-rata tal-avveniment kienet 9.6% għal clopidogrel + ASA, u 6.3% għal ASA waħdu.

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organ	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari ħafna, mhux magħruf*
----------------------------------	--------	-------------	------	---------------------------

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilja	Newtrogenija, li tinkludi newtrogenija severa	Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenija agranuloċitosi tromboċitopenija severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija.
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)** sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-agħar*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija*, gotta* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorragija fil-qurriegħa (għew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali), uġiġħ ta' ras, parestijija, sturdament		Disturbi fit-togħma
Disturbi fl-għajnejn		Dmija fl-għajnejn (konġuntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smiġħ* jew żanzin fil-widnejn (tinnitus)*
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorragija serja, emorragija ta' ġerħa ta' wara operazzjoni, vaskulite, ipotensjoni

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pnemonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minhabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġh addominali, dispepsja	Ulċera tal-istonku u ulċera tad-duodenum, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass fl-istonku	Emorraġija minn wara l-peritoneu	Emorraġija gastro-intestinali u minn wara l-peritoneu 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 gastrici u tan-naħa ta' fuq tal-imsaren* bħal gastralġja (ara sezzjoni 4.4); dawn ir-reazzjonijiet gastro-intestinali relatati ma' ASA jistgħu jew jistgħu ma jkunux assoċjati ma' emorraġija u jistgħu
				jseħħu bi 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.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, hsara lill-fwied, l-aktar epatoċellulari*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), angjoedima, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus
Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi				Demm fil-muskolu u fl-ghadam (emartrozi), artrite, artralġija, majalġja
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Indeboliment renali akut (speċjalment f'pazjenti li diġà għandhom indeboliment renali, il-qalb ma tkunx qiegħda tikkumpensa, sindromu nefritiku jew kura fl-istess hin b'dijuretiċi)*, glomerulonefrite, jizzied il-livell tal-kreatinin fid-demm.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tal-injezzjoni			Deni
Investigazzjonijiet		Jitwal il-hin biex jiekaf id-demm, jonqos l-ghadd tan-newtrofili, jonqos l-ghadd tal-plejtlits		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda tagħrif dwar doża eċċessiva bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid.

Clopidogrel: Doża eċċessiva wara l-ġħoti ta' clopidogrel 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-attività farmakoloġika ta' clopidogrel. Jekk hemm bżonn tittiehed azzjoni malajr minhabba li l-ħin tad-dmija jkun qed jitwal, it-trasfużjoni tal-plejtlets jista' jaqleb l-effetti ta' clopidogrel.

ASA: Is-sintomi li ġeġġien huma assoċjati ma' intossikazzjoni moderata: sturdament, uġiġħ ta' ras, żanżin fil-widnejn (tinnitus), konfużjoni, u sintomi gastro-intestinali (dardir, rimettar u uġiġħ 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 minhabba l-effett inibitorju fuq iċ-ċentru respiratorju. Ikun hemm ukoll l-aċidożi metabolika minhabba l-presenza tas-saliċilati. Minhabba l-fatt li hafna 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 taġġhom ikunu diġà laħqu l-istat ta' aċidożi.

Jistgħu jseħħu wkoll dawn is-sintomi li ġeġġin: ipertermija u perspirazzjoni li jikkawżaw deidratazzjoni, irrekwitezza, aċċessjonijiet, alluċinazzjonijiet u ipoglicemija. Tnaqqis fl-attività tas-sistema nervuża tista' twassal għal koma, kollass kardjovaskulari u insuffiċjenza respiratorja. Id-doża letali ta' acetylsalicylic acid huwa ta' 25-30g. Konċentrazzjonijiet fil-plażma 'l fuq minn 300 mg/l (1.67 mmol/l) ta' saliċilati jindikaw intossikazzjoni.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodroga u wieħed mill-metaboliti tiegħu huwa inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlets. Clopidogrel irid ikun metabolizzat mill-enzimi CYP450 sabiex jiġi prodott il-metabolit attiv li jinibixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlets. 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 taġġhom (madwar 7-10 ijiem) u l-plejtlets jergħu jibdwu 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.

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

Effetti farmakodinamici

Dożi repetuti ta' 75 mg kuljum ipproduċew inibizzjoni sostanzjali tal-aggregazzjoni tal-plejtlets indotti minn ADP mill-ewwel ġurnata; dan zied progressivament u laħaq livell fiss bejn Jum 3 u Jum 7. Fi stat fiss, il-livell medju ta' inibizzjoni osservat b'doża ta' 75 mg kuljum kien bejn 40% u 60%. L-aggregazzjoni tal-plejtlets u l-hin tad-dmija reġġu 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' asperina fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits meta dawn jingħataw fl-istess hin. F'studju wieħed, fejn doża waħda ta' ibuprofen 400 mg ġiet mehuda sa 8 sigħat qabel jew sa 30 minuta wara dożaġġ ta' asperina (81 mg) li taħdem b'mod immedjat, ntweraw li kien hemm tnaqqis fl-effett ta' ASA fuq il-produzzjoni ta' thromboxane jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwiex probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clopidogrel flimkien ma' ASA kienu evalwati f'tliet studji *double blind* li involvew 'il fuq minn 61,900 pazjent. L-istudji CURE, CLARITY u COMMIT, li qabblu clopidogrel flimkien ma' ASA ma' ASA waħdu, iż-żewġ trattamenti ngħataw flimkien ma' terapija oħra li soltu tingħata.

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardjaku li mhux-mewġa-Q), u li ddaħħlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġh 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 hin 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 hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmien [mewt kardjovaskulari (KV), infart mijokardjaku (IM) jew puplesija] kien 582 (9.3%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 719 (11.4%) fil-grupp ikkurat b'ASA, li jissarraf fi tnaqqis fir-riskju relattiv (TRR) ta' 20% (95% CI ta' 10%-28%; p=0.00009) għall-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA [tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 17% f'pazjenti li kienu kkurati b'mod konservattiv, 29% meta kellhom anġjoplastija koronarja transluminale perkutaneja (PTCA) bi *stent* jew mingħajru u 10% meta kellhom trapjant ta' bajpass f'arterja koronarja (CABG)]. Twaqqfu avvenimenti kardjovaskulari

godda (punt primarju ta' tmien), bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), waqt l-intervalli ta' studju ta' 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 u 9-12-il xhar, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA ma kibirx, filwaqt li kompli r-riskju ta' emorraġija (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' clopidogrel fi CURE kien assoċjat mat-tnaqqis fil-bżonn ta' kura trombolitika (TRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) u inibituri ta' GPIIb/IIIa (TRR = 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 gie 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 gie osservat ebda effett fir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jerggħu jiddaħħlu l-isptar għall-aġina instabbli.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku b'ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1,752$) flimkien ma' ASA jew ASA waħdu ($n=1,739$), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-graġja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardjaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-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 aħhari, li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd tal-arterji assoċjati ma' infart. Dan il-benefiċċju kien konsistenti fis-sottogruppi 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-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li pprezentaw fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi ta' suspett ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (jigifieri ST elevat, ST imniżżel jew blokk tal-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, $n=22,961$) flimkien ma' ASA (162 mg/jum) jew ASA waħdu (162 mg/jum) ($n=22,891$), għal 28 jum jew sakemm thallew jitolqu mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji tal-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jigri infart ieħor, il-puplesija jew il-

mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-kura tal-aterosklerozi koronarja, l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini neħħiet l-obbligu li jiġi pprezentati r-riżultati bil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid f'kull sottogrupp tal-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għall-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

Wara doži orali kemm ta' darba u kemm ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-medji tal-ogħla livelli fil-plażma ta' clopidogrel li ma nbidilx (madwar 2.2 –2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħhew madwar 45 minuta wara li ttiehdet 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 reversibbli 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 mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattivi 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 iġvassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. *In vitro*, din is-sensjela ta' reazzjonijiet metabolici sseħħ bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro* jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel 14C-tikkettat fil-bniedem, bejn wiehed u ieħor 50% kien mneħħi fl-urina u bejn wiehed 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 wiehed u ieħor ta' 6 sigħat. Il-half-life tat-tneħħija tal-metabolit (inattiv) prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metabolizmu li mhuwiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jghoddu għal parti l-kbira tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dghajfa Kawkaži (85 %) u Asjatiči (99%). Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Pazjent li huwa metabolizzatur dghajjef ikollu żewġ alleli li mhumuwx funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippubblikat, il-frekwenza ta' ġenotipi ta' metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ĉiniži. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mghaġġel, estensiv, intermedju u dghajjef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mghaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, 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 dghajfa b'IPA medja (5 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzatur dghajfa 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 dghajfa 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 dghajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 μ M ADP) tnaqqset b'differenzi fl-IPA ta' 5.9% u 21.4% rispettivament, meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi.

L-influenza 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 retrospektivi sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikat.

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Wara doži ripetuti ta' 75 mg clopidogrel kuljum għal 10 ijiem f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, l-inibizzjoni tat-tgħaqdid f'massa tal-plejtllets kawża tal-ADP kienet simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-ħin ta' fsada kienet ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

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

Acetylsalicylic acid (ASA):

Assorbiment

Wara li jiġi assorbit, l-ASA f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jiġi idrolizzat għal salicylic acid bl-ogħla livelli ta' salicylic acid fil-plażma jintlaħqu fi żmien siegħa minn wara li tittiehed id-doża, waqt li f'tit 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 qawwiya 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 fil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid, malajr jiġi idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b'half-life ta' 0.3 sa 0.4 sigħat għal doži ta' ASA minn 75 mg sa 100 mg. Salicylic acid huwa fil-parti l-kbira tiegħu konjugat fil-fwied biex jifforma salicyluric acid, xi glukuronidu fenoliku, xi glukuronidu aċilu u xi numru ta' metaboliti minuri. Salicylic acid fil-kombinazzjoni ta' clopidogrel/acetylsalicylic acid 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 doži tossiċi (10-20 g), il-half-life fil-plażma jista' jizdied għal iktar minn 20 siegħa. F'doži għolja ta' ASA, l-eliminazzjoni ta' salicylic acid issegwi kinetika tat-tip zero-order (jiġifieri, ir-rata ta' eliminazzjoni hija kostanti fir-rigward tal-konċentrazzjoni fil-plażma), b'half-life apparenti ta' 6 sigħat jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddependi 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 jizdied minn <5 % sa >80 %. Wara doži terapewtiċi, l-ekkrezzjoni 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 metabolici 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 sehhew f'dożi li jirrapprezentaw mill-inqas 25 darba l-espożizzjoni li giet osservata fil-bnedmin li ngħataw doża klinika ta' 75 mg/jum u kienu bħala konsegwenza ta' effett fuq l-enzimi metabolizzanti fil-fwied. Ma għex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

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

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

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

Clopidogrel ma ntweraw li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed 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 johorġu fil-ħalib. B'konsegwenza ta' dan, ma jistax jiġi eskluż xi effett dirett (daqsejn ta' tossiċità), jew xi effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

Acetylsalicylic Acid: Studji b'doża waħda biss urew li t-tossiċità ta' ASA meta jittiehed mill-ħalq huwa baxx. Studji ta' tossiċità b'dożi ripetuti wrew li livelli sa 200 mg/kg/jum huma tollerati tajba fil-firien; klieb jidhru li huma iżjed sensitivi, probabbilment minħabba li l-klieb huma sensitivi ħafna għall-effett ulċeroġeniku tal-NSAIDs. Ma kien hemm ebda kwistjoni inkwetanti b'ASA f'dak li għandu x'jaqsam il-ġenotossiċità jew il-klastoġenicità. Għalkemm ma sarux studji formali ta' karċinoġenicità b'ASA, għe 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.

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

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropylcellulose 100 cP
Crospovidone (type A)
Stearic Acid
Croscarmellose sodium
Hydrogenated vegetable oil
Sodium lauril sulfate

Kisi tal-pillola:

Hypromellose 15 cP

Polydextrose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Maltodextrin
Medium chain triglycerides
Iron oxide yellow (E172)
Carmines (E120)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Wara li l-flixkun jinfetaħ għall-ewwel darba: 30 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura inqas minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

Aluminju + Dessikant – Folji tal-aluminju. Daqsijiet tal-pakkett ta' 10, 14, 28, 30, 50, 90 u 100 pillola miksijin b'rita.

Fliexken tal-HDPE bojod u b'tapp aħdar tal-polypropylene (PP) li jiflaħ għat-tbagħbis mit-tfal b'dessikant. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita.

Fliexken tal-HDPE bojod b'aktar minn saff wieħed u b'tapp aħdar tal-polypropylene (PP) li jiflaħ għat-tbagħbis mit-tfal b'dessikant. Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/006-014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

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

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Il-Ġermanja

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Il-Kroazja

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
Ir-Repubblika Ċeka

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Ir-Renju Unit

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Il-Polonja

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
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 konċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati

dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

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

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA għal folji****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINCHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/001-003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg pilloli

Clpidogrel/Acetylsalicylic acid

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

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA** għall-fliexken**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 gurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/004-005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 gurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

EU/1/14/942/004-005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA għal folji****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/006-012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg pilloli
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid

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

Teva Pharma B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA** għall-fliexken**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhrix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 gurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/14/942/013-014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 ta' clopidogrel (bħala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 gurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

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

EU/1/14/942/013-014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva u għaliex jintuża

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

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

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

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

Tihux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti allergiku/a għal prodotti oħra msejha prodotti anti-infjammatori li mhumix sterojdi li hafna drabi jintużaw għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' ugiġh u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-gogi.
- Jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l-ażma, tnixxija nażali (l-imnieher inizzel) u qarnit fl-imnieher (tip ta' tkabbir tal-mukoża tal-imnieher) kollha flimkien.

- Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qieghda tikkawża fsada, bhal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-moħħ.
- Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.
- Jekk tbat minn mard sever tal-kliewi.
- Jekk qieghda fl-aħħar trimestru tat-tqala

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taħt tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- jekk tinsab f'riskju ta' emorraġija bhal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulċera fl-istonku), mard fid-demm li jwassal għal fsada minn ġewwa (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - korriment serju reċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-sniien).
 - operazzjoni li ser issirlekk (anki tas-sniien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk kellek xi embolu f'xi arterja tal-moħħ (puplesija iskemika) li sehhet f'dawn l-aħħar sebat ijiem.
- jekk tbat minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk għandek passat mediku ta' azma jew ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu allergija għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk għandek il-gotta.

Waqt li qed/a tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- Għandek tghid lit-tabib tiegħek
 - jekk ser issirlekk xi operazzjoni (anki tas-sniien).
 - jekk għandek xi uġiġh fl-istonku jew fl-addome jew fsada fl-istonku jew fl-imsaren (l-ippurgar ikun aħmar jew iswed).
- Għandek ukoll **tghid minnufih lit-tabib tiegħek** jekk toħroġlok xi kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew PTT) li tinkludi deni u tbengil taħt il-ġilda li jista' jidher bħala ponot zgħar ħomor flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-ghajnejn (suffejra) li jkun bla spjegazzjoni (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- Jekk taqta' x'imkien jew twegga', id-demm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan huwa minhabba il-mod ta' kif taħdem il-mediċina tiegħek minhabba li ma thallix li jiffurmaw ċapep tad-demm. Ħafna drabi, għal qatgħat u wegħat zgħar, 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.

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 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 Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Xi mediċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva u viċe-versa.

Għandek tghid speċifikament lit-tabib tiegħek jekk tiehu

- antikoagulant orali, mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demm,
- ASA jew xi mediċina anti-inflammarja oħra li mhijiex steroid, normalment użat biex jiġi ttrattat l-uġiġh u/jew kondizzjonijiet inflammarji tal-muskoli jew tal-ġogi,

- l-eparina jew xi mediċina oħra li tittiehed permezz ta' injezzjoni użata biex traqqaq id-demmm,
- omeprazole, esomeprazole jew cimetidine, mediċini li jintużaw fil-kura tat-taqlib tal-istonku,
- methotrexate, mediċina li tintuża għall-kura ta' mard serju fil-ġogi (artrite reumatika) mard tal-ġilda (psorjasi),
- probenecid, benzbromarone jew sulfapyrazone, mediċini użati fil-kura tal-gotta,
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet mill-batterji u mill-fungi,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, mediċini għall-kura ta' xi forom ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanza oħra għall-użu kontra l-plejtlits.
- inhibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- moclobemide, mediċini li jittrattaw d-dipressjoni

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

L-użu ta' kultant ta' ASA (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema , iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ma' ikel u xorb

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Tihux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Ikun aħjar jekk ma tihux dan il-prodott waqt l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala.

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek xi intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor (eż. lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Għandek tiegħu l-mediċina tiegħek kuljum fl-istess hin.

Skont il-kundizzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek se jgħidlek it-tul ta' żmien li għandek tibqa' tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva. Jekk kellek attakk tal-qalb, it-tabib għandu jagħmillek riċetta

biex tibqa' tiehdu għal mill-inqas erba' ġimgħat. Fi kwalunkwe każ, għandek tiehdu sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva aktar milli suppost:

Għarraf lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' spatar minhabba ż-żieda fir-riskju ta' dmija.

Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Jekk tinsa tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva għal aktar minn 12-il siegħa minn mindu tehodha s-soltu, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tiegħu.

Għall-pakketti ta' 14, 28 u 84 pillola, tista' tiċċekkja l-ġurnata li fiha ħadt l-aħħar il-pillola ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva billi tirreferi għall-kalendarju stampat fuq il-folja.

Jekk tiegħaf tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva :

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

Jekk it-tabib qallek biex twaqqaf il-kura għal xi ftit żmien, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek terġa' tibda tiegħu l-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

- id-deni, sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfuriya tal-ġilda u/jew tal-ġhajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma' emoragija li tidher taht il-ġilda bħala ponot żgħar ħomor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- nefha fil-halq jew disturbji fil-ġilda bħal raxx u ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

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

Din tista' sservi bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil,ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-ġilda), tinfarag, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F'numru żgħir ta' każijiet giet irrapportata fsada fl-ġajnejn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk id-demm idum aktar mis-soltu biex jieqaf waqt li qed tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- dijarrea

- uġiġh addominali
- indiġestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

- Uġiġh ta' ras
- ulċera fl-istonku
- rimettar (tkun ma tiffлах)
- tqalligh (thossok ma tiffлах)
- stitikezza
- gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren
- raxxijiet
- ħakk
- sturdament
- sensazzjoni ta' tnefnim u tirziħ

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

- vertigo.

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

- suffejra
- ħruq fl-istonku u/jew fl-esofagu
- uġiġh addominali sever flimkien ma' jew mingħajr uġiġh fid-dahar
- deni
- diffikultajiet biex tieħu n-nifs, xi mdaqqiet assoċjati mas-sogħla
- reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħazin)
- nefha fil-ħalq
- infafet fil-ġilda
- allergija tal-ġilda; uġiġh fil-ħalq (stomatite)
- tnaqqis fil-pressjoni tad-demem
- konfużjoni
- allucinazzjonijiet
- uġiġh fil-gogi
- uġiġh muskolari
- tibdil fil-mod ta' kif jintieghem l-ikel
- infjammazzjoni tal-arterji u l-vini ż-żgħar

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

- perforazzjoni tal-ulċera
- żanzin fil-vidnejn
- telf tas-smiġh
- reazzjonijiet allergiċi għall-ġħarrieda li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja
- mard tal-kliewi
- livell baxx ta' zokkor fid-demem
- gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġiġh u infjammazzjoni fil-gogi minħabba l-kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l-allergiji għall-ikel.

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, li jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, tkellem mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett

sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

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

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 jum.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- 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 l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose 100 cP, crospovidone (tip A), stearic acid, croscarmellose sodium, hydrogenated vegetable oil u sodium lauril sulfate.
 - Il-kisi tal-pillola: hypromellose, polydextrose, titanium dioxide (E171), quinoline yellow aluminium lake (E104), talc, maltodextrin, medium chain triglycerides u iron oxide yellow (E172).

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli f'għamla ta' kapsula miksijin b'rita, sofor. Il-pilloli huma twal 14.0 mm u huma wesgħin 6.8 mm.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jiġi f'folji f'daqsijiet ta' pakketti ta' 14, 28 u 30 pillola miksijin b'rita jew fi fliexken f'daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Il-Pajjiżi l-Baxxi

Manifatturi:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13
4042 Debrecen
L-Ungerija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ir-Renju Unit

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Il-Polonja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Il-Kroazja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma-Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<XX/SSSS>

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tieghek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

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

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

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

Inghatajt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva minflok ma tingħata żewġ medicini separati, clopidogrel u ASA, biex jgħin biex ma jiffurmawx ċapep tad-demm u dan għaliex kellek ugiġħ sever f'sidrek magħruf bħala 'unstable angina' jew 'myocardial infarction' (attakk ta' qalb). Bħala kura għal din il-kundizzjoni, tabib tieghek seta' poġġa *stent* fl-arterja misduda jew li djieqet biex iċ-ċirkolazzjoni effettiva tad-demm tiġi restawrata.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemmija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

- jekk tinsab f'riskju ta' emorragija bhal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulcera fl-istonku). mard fid-demmi li jwassal għal fsada minn ġewwa (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - korriment serju reċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-sniien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-sniien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk kellek xi embolu f'xi arterja tal-moħħ (puplesija iskemika) li sehhet f'dawn l-aħħar sebat ijiem.
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk għandek passat mediku ta' aźma jew ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu allergija għal kwalunkwe medikament użata fil-kura tal-marda tieghek.
- jekk għandek il-gotta.

Waqt li qed/a tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra, anki daww mingħajr riċetta.

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

Għandek tghid speċifikament lit-tabib tieghek jekk tiehu

- antikoagulanti orali, medicini li jintużaw biex iraqqu d-demmi,
- ASA jew xi medicina anti-infjammatorja oħra li mhijiex sterojde, normalment użat biex jiġi ttrattat l-uġiġh u/jew kondizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- l-eparina jew xi medicina oħra li tittiehed permezz ta' injezzjoni użata biex traqqaq id-demmi,
- omeprazole,esomeprazole jew cimetidine, medicini li jintużaw fil-kura tat-taqlib tal-istonku,
- methotrexate, medicina li tintuza għall-kura ta' mard serju fil-ġogi (artrite reumatika) mard tal-ġilda (psorjasi),
- probenecid, benzbromarone jew sulfinpyrazone, medicini użati fil-kura tal-gotta,

- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet mill-batterji u mill-fungi,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, mediċini għall-kura ta' xi forom ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanza oħra għall-użu kontra l-plejtlits.
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- moclobemide, mediċini li jittrattaw d-dipressjoni

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

L-użu ta' kultant ta' ASA (ta' mhux aktar minn 1000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) generalment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva ma' ikel u xorb

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tqala u treddigh

Tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Ikun aħjar jekk ma tiegħu dan il-prodott waqt l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala.

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva fih il-lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek xi intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor (eż. lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taccerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

Għandek tiegħu l-mediċina tiegħek kuljum fl-istess hin.

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

Jekk tiegħu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva aktar milli suppost:

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva:

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva għal aktar minn 12-il siegħa minn mindu teħodha s-soltu, sempliċement hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tiehu.

Għall-pakketti ta' 14, 28 u 84 pillola, tista' tiċċekkja l-gurnata li fiha ħadt l-aħħar il-pillola ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva billi tirreferi għall-kalendarju stampat fuq il-folja.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva :

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

Jekk it-tabib qallek biex twaqqaf il-kura għal xi ftit żmien, staqsi lit-tabib tiegħek meta għandek terġa' tibda tiehu l-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

- id-deni, sinjali ta' infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew tal-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma' emoraġija li tidher taht il-gilda bhala ponot żghar homor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- nefha fil-halq jew disturb fil-gilda bhal raxx u ħakk u nfafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika

Il-fsada hija l-iżjed effetti sekondarju komuni li deher b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva.

Din tista' ssehh bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-gilda), tinfaraġ, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F'numru żgħir ta' każijiet giet irrappurtata fsada fl-ghajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-gogi.

Jekk id-demm idum aktar mis-soltu biex jieqaf waqt li qed tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- dijarrea
- ugiġh addominali
- indiġestjoni jew ħruq fl-istonku.

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

- Uġigh ta' ras
- ulċera fl-istonku
- rimettar (tkun ma tiflaħx)
- tqalligh (thossok ma tiflaħx)
- stitikezza
- gass eċċessiv fl-istonku jew fl-imsaren
- raxxijiet
- ħakk
- sturdament
- sensazzjoni ta' tnefnim u tirzih

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

- vertigo.

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- suffeġra
- ħruq fl-istonku u/jew fl-esofagu
- uġigh addominali sever flimkien ma' jew mingħajr uġigh fid-dahar
- deni
- diffikultajiet biex tieħu n-nifs, xi mdaqqujiet assoċjati mas-soghla
- reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħażin)
- nefha fil-ħalq
- infafet fil-ġilda
- allergija tal-ġilda; uġigh fil-ħalq (stomatite)
- tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- konfużjoni
- allucinazzjonijiet
- uġigh fil-ġogi
- uġigh muskolari
- tibdil fil-mod ta' kif jintieghem 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-smigh
- reazzjonijiet allergiċi għall-għarrieda li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja
- mard tal-kliwi
- livell baxx ta' zokkor fid-demmm
- gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġigh u infjammazzjoni fil-ġogi minħabba l-kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l-allergiji għall-ikel.

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, li jinkludi xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, tkellem mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u fuq il-folja, wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura oġhla minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Wara li l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba, uża fi żmien 30 jum.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva

- 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:
 - Il-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose 100 cP, croscopovidone (tip A), stearic acid, croscarmellose sodium, hydrogenated vegetable oil u sodium lauril sulfate.
 - Il-kisi tal-pillola: hypromellose, polydextrose, titanium dioxide (E171), talc, maltodextrin, medium chain triglycerides, iron oxide yellow (E172), carmine (E120), iron oxide red (E172).

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli f'għamla ta' kapsula miksijin b'rita, roża ċar għal roża. Il-pilloli huma twal 14.0 mm u huma wesgħin 6.8 mm.

75 mg/100 mg

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Teva jiġi f'folji f'daqsijiet ta' pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 50, 90 u 100 pillola miksijin b'rita jew fi fliexken b'daqs tal-pakkett ta' 30 pillola miksijin b'rita.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Manifatturi:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
L-Ungerija

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Ir-Renju Unit

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Ir-Repubblika Ċeka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Il-Polonja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Il-Ġermanja

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Il-Kroazja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma-Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dan il-fuljett lien rivedut l-ahhar f'<XX/SSSS>

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