

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid (ASA).

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid (ASA).

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita
Pilloli miksijin b'rita, sofor, b'forma ovali, bikonvessi, b'daqs ta' madwar 14.5 mm × 7.4 mm imnaqqxa b'"CA2" fuq naha wahda tal-pillola u "M" fuq in-naħa l-oħra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita
Pilloli miksijin b'rita, roża, b'forma ovali, bikonvessi, b'daqs ta' madwar 14.8 mm × 7.8 mm imnaqqxa b'"CA3" fuq naha wahda tal-pillola u "M" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Požologija

Adulti u anzjani

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis ghandu jinghata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg/75 mg.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis ghandu jinghata darba kuljum bhala doża ta' 75 mg/100 mg.

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

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

Jekk taqbeż doża:

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Ghall-użu orali.

Jista' jinghata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi ematoloġiċi u ta' fsada

Minhabba r-riskju ta' fsada u ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu kkunsidrati mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l-plejtlits, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis għandu jintuża b'kawtela ma' pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kondizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'NSAIDs oħra li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, heparin jew inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa, jew inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), indutturi qawwiya ta' CYP2C19, trombolitiċi jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraġija, it-terapija tripla ta' kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta' puplesija f'pazjenti b'puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluż dmija mohbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis ma' antikoagulant li jittieħdu 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 operazzjoni, il-pazjenti għandhom jinformat lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qegħdin jieħdu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis. Meta tkun qed tiġi kkunsidrata xi operazzjoni li mhijiex urġenti, il-bżonn ta' terapija doppja kontra l-plejtlits għandha tiġi riveduta u għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' sustanza waħda għal kontra l-plejtlits. Jekk għal żmien temporanju l-pazjenti jkollhom iwaqqfu t-terapija kontra l-plejtlits, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis għandu jitwaqqaf minn 7 ijiem qabel l-operazzjoni.

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

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

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

Emofilja akkwiziżta

Ġiet irrappurtata l-emofilja akkwiziżta 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 akkwiziżta. Pazjenti b'dijanjosi kkonfermati ta' emofilja akkwiziżta għandhom jiġu mmaniġġati u kkurati minn speċjalisti u clopidogrel għandu jitwaqqaf.

Attakk iskemiku tranżitorju reċenti jew attakk ta' puplesija

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

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

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

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

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

Hemm bżonn ta' kawtela minħabba ASA

- F'pazjenti b'passat mediku ta' aźma jew disturbi allergiċi minħabba li jiżdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dozi baxxi ta' ASA jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' urate.
- Fit-tfal taħt it-18-il sena, hemm il-possibiltà ta' relazzjoni bejn ASA u s-sindromu ta' Reye meta ASA jingħata lit-tfal. Is-sindromu ta' Reye hija marda rari ħafna li tista' tkun fatali.
- Dan il-prodott mediċinali jrid jingħata taħt superviżjoni medika stretta f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) minħabba r-riskju ta' emolisi (ara sezzjoni 4.8).

- L-alkoħol jista' jżid ir-riskju ta' ferita gastrointestinali meta jittiehed flimkien ma' ASA. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju ta' ferita gastrointestinali u dmija waqt li qegħdin jiehdu il-clopidogrel flimkien ma' ASA bl-alkoħol, speċjalment jekk il-konsum tal-alkoħol huwa kroniku jew eċċessiv. (Ara sezzjoni 4.5.)

Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

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

Gastrointestinali (GI)

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

Eċċipjenti

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

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

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

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

Prodotti mediċinali assoċjati mar-riskju ta' fsada:

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

Antikoagulant li jittieħdu mill-ħalq

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

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

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

Eparina

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

Trombolitiċi

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

NSAIDs

Fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom, it-teħid flimkien ta' clopidogrel u naproxen żied id-dmija mōhbija 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' aspirina fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits meta dawn jingħataw fl-istess hin. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertezzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuża f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwix probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Metamizole

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

SSRIs

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma' clopidogrel

Indutturi ta' CYP2C19

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

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

Inibituri ta' CYP2C19

Minhabba l-fatt li CYP2C19 huwa parzjalment involut fil-metabolizzazzjoni ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din

l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu ta' inibituri qawwijin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoraggħut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI)

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

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

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

Waqt 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 b'tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits b'15% u b'11% rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole

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

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

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

Prodotti mediċinali oħrajn

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

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

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

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

żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, it-teħid fl-istess ħin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jgħidhew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma' ASA

Gew irrappurtati interazzjonijiet bejn ASA u l-prodotti mediċinali li ġejjin:

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone)

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

Methotrexate

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

Tenofovir

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

Valproic acid

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

It-tilqima kontra l-varicella

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

Acetazolamide

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

Nicorandil

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

Interazzjonijiet oħra b'ASA

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

Alkoħol

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

Interazzjonijiet oħra b'clopidogrel u ASA

Aktar minn 30,000 pazjent li pparteċipaw f'studji kliniċi ta' clopidogrel flimkien ma' ASA f'dożi ta' manteniment inqas minn jew daqs 325 mg ħadu numru ta' prodotti mediċinali fl-istess ħin fosthom dijuretiċi, beta-blokkanti, Inibituri ACE, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jnaqqsu l-livell ta' kolesterol

fid-dem, vasodilataturi koronarji, sustanzi antidijabetiċi (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi u antagonisti GPIIb/IIIa minghajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

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

Bhal fil-każ ta' inibituri orali ta' P2Y₁₂ ohra, l-ghoti flimkien ta' agonisti tal-opjojdi potenzjalment jista' jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel preżumibbilment minhabba tbatil gastriku b'rata aktar baxxa. Ir-rilevanza klinika mhijiex maghrufa. Ikkunsidra l-użu ta' sustanza parenterali kontra l-plejtlits f'pazjenti b'sindrome akut koronarju li jehtieg l-ghoti flimkien ta' morfina jew agonisti tal-opjojdi ohrajn.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Clopidogrel:

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzzjoni 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, hlaq jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

ASA:

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

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

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

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

Dożi ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

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

Mill-20 gimgha tat-tqala 'l quddiem, l-użu ta' acetylsalicylic acid jista' jikkawża oligoidroamnjozi li tirriżulta minn disfunzjoni renali tal-fetu. Dan jista' jseħh ftit wara l-bidu tat-trattament u normalment ikun reversibbli mat-twaqqif. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta' każijiet ta' kostrizzjoni tad-ductus arteriosus wara t-trattament fit-tieni trimestru, li l-biċċa l-kbira tagħhom għaddew wara l-waqfien tat-trattament. Għalhekk, matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, acetylsalicylic acid m'għandux jinghata sakemm mhux verament b'żonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuza minn mara li qiegħda tipprova ssir tqila jew matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, għandha tintuza l-inqas doża

possibbli u għall-inqas żmien possibbli. Monitoraġġ qabel it-twelid għal oligoidroamnjozi u kostrizzjoni tad-ductus arteriosus għandu jiġi kkunsidrat wara esponiment għal acetylsalicylic acid għal diversi jiem mill-20 ġimgħa ta' ġestazzjoni 'l quddiem. Acetylsalicylic acid għandu jitwaqqaf jekk jinstabu oligoidroamnjozi jew kostrizzjoni tad-ductus arteriosus.

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

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

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

- possibbiltà li jittawwal iż-żmien ta' kemm jibqa' ġej demm, effett anti-aggreganti li jista' jsehh ukoll f'dożi baxxi hafna;
- inibizzjoni tal-kontrazzjonijiet uterini li twassal li l-hlas jittardja jew idum iżjed

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

Fi CURE, ma kienx hemm eċċess ta' fsada maġġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' bypass graft tal-qalb f'pazjenti li waqqfu 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 flimkien ma' ASA, u 6.3% għal placebo flimkien ma' ASA.

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

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	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), insuffiċjenza tal-mudullun*, anemija aplastika, panċitopenija, biċitopenija*, agranuloċitosi tromboċitopenija severa, emofilja A akwiżita, granuloċitopenija, anemija, anemija emolitika f'pazjenti b'insuffiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (anġina allergika vasospastika / infart mijokardjaku allergiku) f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal acetylsalicylic acid* jew clopidogrel**

Sistema tal- klassifika tal- organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku*, mard ta' serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)**, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)** sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-agħar*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija*, gotta* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija fil-qurriegħa (gew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali, speċjalment fl-anzjani), uġigh ta' ras, parestiżja, sturdament		Disturbi fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Dmija fl-għajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smigh* jew żanżin fil-widnejn (tinnitus)*
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ġerħa ta' wara operazzjoni, vaskulite (li tinkludi Henoch-Schönlein purpura*), ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptysis,

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
				emorraġija fil-pulmun), bronkospažmu, pnemonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minħabba 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-peritonew	Emorraġija gastro-intestinali u minn wara l-peritonew b'eżitu fatali, pankreatite. Disturbi gastro-intestinali tan-naħa ta' fuq tal-imsaren (esofaġite, ulċerazzjoni esofaġeali, perforazzjoni, gastrite erosiva, dwodenite erosiva, ulċera/perforazzjoni gastro-dwodenali)*; disturbi gastro-intestinali tan-naħa t'isfel tal-imsaren (ulċeri tal-intestin iż-żgħir [geġunu u ilju] u l-kbir [kolon u rettu] kolite u perforazzjoni intestinali)*; sintomi gastrici u tan-naħa ta' fuq tal-imsaren* bħal gastralġja (ara sezzjoni 4.4); dawn ir-reazzjonijiet gastro-intestinali relatati ma' ASA jistgħu jew jistgħu ma jkunux assoċjati ma' emorraġija u jistgħu jseħhu b'kwalunkwe doża ta' acetylsalicylic acid u kemm f'pazjenti b'sintomi ta' twissija jew mingħajr u kemm f'pazjenti li m'għandhomx

Sistema tal- klassifika tal- organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf
				passat mediku ta' avvenimenti gastro-intestinali serji*. Kolite (li tinkludi kolite ulċerativa jew limfoċitika), stomatite, pankreatite akuta fil-kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minhabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, ħsara lill-fwied, l-aktar epatoċellulari*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite kronika*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme, exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP)), anġjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) (ara sezzjoni 4.4)*, raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus, eruzzjonijiet fil-ġilda li dejjem isehhu fl-istess post (fixed eruption)*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi				Demm fil-muskolu u fl-ghadam (emartroži), artrite, artralġija, majalġja

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

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

** Informazzjoni li għandha x' taqsim ma' clopidogrel b' frekwenza "mhux maghrufa".

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Clopidogrel

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

ASA

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

B'intossikazzjoni severa jkun hemm disturbi serji fil-bilanċ 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-preżenza tas-saliċilati. Minhabba l-fatt li hafna drabi t-trabi u t-tfal kemm dawk kbar u kemm dawk ċkejnin jaslu għand it-tabib fi stat avanzat ta' intossikazzjoni, il-biċċa l-kbira tagħhom ikunu diġà laħqu l-istat ta' aċidożi.

Is-sintomi li ġejjin ukoll jistgħu jidhru: ipertermija u perspirazzjoni, li jikkawżaw deidratazzjoni, irrekwiżta, aċċessjonijiet, alluċinazzjonijiet u ipoglicemija. Tnaqqis fl-attività tas-sistema nervuża tista' twassal għal koma, kollass kardjovaskulari u insuffiċjenza respiratorja. Id-doża letali ta'

acetylsalicylic acid hija 25 - 30 g. Koncentrazzjonijiet ta' salicylate fil-plażma oghla minn 300 mg/L (1.67 mmol/L) jissuġġerixxu intossikazzjoni.

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

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

Jekk tittiehed doża li tkun tossika wiehed jkollu jmur l-isptar. B'intossikazzjoni moderata, jista' jsir tentattiv biex jiġi stimulat ir-rimettar; jekk dan ma jirnexxi, għandu jsir tindif tal-istonku. Jiġu mbagħad mogħtija charcoal attiv (adsorbent) u sodium sulphate (lassativ). Huwa rakkomandat li ssir alkalinnazzjoni 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. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa prodrug u wiehed mill-metaboliti tiegħu huwa inibitur tal-aggregazzjoni tal-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 selektiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur P2Y₁₂ tal-plejtlet, u l-attivazzjoni wara tal-kumpless glikoproteiniku GPIIb/IIIa permezz ta' ADP, u għalhekk l-aggregazzjoni tal-plejtlet tiġi inibita. Peress li l-irbit huwa irriversibbli, il-plejtlets esposti għal clopidogrel huma affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7 – 10 ijiem) u l-plejtlets jergħu jibdeu 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-plejtlets.

Effetti farmakodinamiċi

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

Acetylsalicylic acid jinibixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets 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-plejtlets u l-vasokostrizzjoni. Dan l-effett jibqa' tul il-ħajja tal-plejtlit.

Tagħrif sperimentali jissuġġerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' aspirina fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlets meta dawn jingħataw fl-istess ħin. F'studju wiehed, fejn doża

wahda ta' ibuprofen 400 mg giet mehuda sa 8 sigħat qabel jew sa 30 minuta wara dożaġġ ta' aspirina (81 mg) li taħdem b'mod immedjat, ntwera li kien hemm tnaqqis fl-effett ta' ASA fuq il-produzzjoni ta' thromboxane jew fuq l-aggregazzjoni tal-platelets. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhux probabbli li jkun hemm xi effett klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardjaku li mhux mewġa-Q) u li ddahhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġ fis-sider jew sintomi konsistenti mal-iskemija. Biex jiddahhlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' iskemija ġdida jew enzimi kardjaċi 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 wahdu (N=6,303), (75 – 325 mg darba kuljum) u terapiji oħra normali. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent irċewew fl-istess hin terapija ta' antagonista għar-riċettur GPIIb/IIIa. Nghataw eparini lil iktar minn 90% mill-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel flimkien ma' ASA u ASA wahdu ma' giet 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)]. Avvenimenti kardjovaskulari ġodda (punt aħħari primarju) ġew evitati, bi tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) u 14% (CI: -31.6, 44.2), matul l-intervalli tal-istudji ta' 0–1, 1–3, 3–6, 6–9 u 9–12-il xahar, rispettivament. Għalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA ma kibirx, filwaqt li kompli r-riskju ta' emorraġija (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Ir-risultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. angina instabbli jew MI mhux tal-mewġa-Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, età, sess, eċċ.) kienu konsistenti mar-risultati tal-analiżi primarja. Partikularment, f'analisi 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 ttrispjoni għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrup ta' pazjenti ma qajjemx thassib

partikulari. Ghalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali tal-istudju.

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b'ST elevat, fejn kien ippjanat li tinghata 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 wahdu (n=1,739), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aŋgiogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex johrog mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aŋgiografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aŋgiografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li johrog mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti 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.

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

L-analiżi tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċewew doża ta' kkargar (LD-loading dose) ta' 300 mg ta' clopidogrel (n=933) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew plaċebo (n=930) (3.6% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 6.2% bi plaċebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; p=0.008). Il-pazjenti li rċewew 300 mg LD ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġurnata wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew plaċebo (7.5% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 12.0% bi plaċebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; p=0.001). Madankollu, dan l-iskop finali kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in ġenerali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma għet osservata ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada maġġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi plaċebo, p>0.99). Ir-riżultati ta' din l-analiżi jsostnu l-użu kmieni ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel f'STEMI u l-istrategija ta' trattament ta' rutina minn qabel b'clopidogrel f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn PCI. L-għamla ta' 2×2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li pprezentaw fi żmien 24 siegħa mill-hin li bdew is-sintomi ta' suspett ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (jiġifieri ST elevat, ST imniżżel jew blokk tal-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) flimkien ma' ASA (162 mg/jum) jew ASA wahdu (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 jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥60 sena (26% ≥70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċewew 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 għdid, 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 iqis l-età, is-sess maskil few femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Din il-prova open-label u magħmula b'mod arbitrarju kienet tinkludi pazjenti ACS li kellhom bżonn ta' PCI. Pazjenti fuq l-aspirina u imblokkatur aktar qawwi ta' P2Y₁₂ u mingħajr avveniment avvers wara l-ewwel xahar ġew magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-

qawwa tat-terapija kontra l-plejtlits permezz ta' żewġ sustanzi (DAPT -de-escalated dual antiplatelet therapy)) jew ikompli l-iskeda ta' dożaġġ tagħhom (DAPT mingħajr tibdil).

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkettat fil-bniedem, bejn wiehded u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehded u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali wahda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-half-life bejn wiehded u iehor ta' 6 sigħat. Il-half-life tat-tnehhija tal-metabolit (inattiv) prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni wahda 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 jikkorrisponi ma' metaboliżmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metaboliżmu li mhuwiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-parti l-kbira tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dgħajfa Kawkażi (85%) u Asjatici (99%). Alleli oħra assoċjati ma' metaboliżmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Pazjent li huwa metabolizzatur dgħajf ikollu żewġ alleli li mhumuex funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippubblikat, il-frekwenza ta' ġenotipi ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkażi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċinizi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f'pazjent huma disponibbli.

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

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

Konsistenti ma' dawn ir-riżultati, f'meta-analiżi li inkludiet 6 studji ta' 335 suġġett ikkurat b'clopidogrel f'livell fiss, ġie muri li l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqas b'28% għall-metabolizzaturi intermedji, u 72% għall-metabolizzaturi dgħajfa filwaqt li l-inibizzjoni tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (5 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' analizijiet retrospektivi sabiex jiġi evalwat dan l-effett f'pazjenti kkurati bi clopidogrel li għandhom riżultat tal-ġenotip: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), u ACTIVE-A (n=601), kif ukoll numru ta' studji ko-orti ppubblikati.

Fi TRITON-TIMI 38 u 3 mill-istudji ko-orti (Collet, Sibbing, Giusti) il-grupp imħallat ta' pazjenti li kienu metabolizzaturi intermedji jew dgħajfa kellhom rata oġhla 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 oġhla ta' avvenimenti ġiet osservata biss fil-metabolizzaturi dgħajfa meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara dozi 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-aggregazzjoni tal-plejtlits ikkawżata minn ADP kienet iktar baxxa (25%) minn dik osservata f'suġġetti b'saħħithom, madankollu, iż-żieda fil-ħin biex jieqaf id-demmi kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom li kienu qed jingħataw 75 mg ta' clopidogrel kuljum. Barra minn hekk, it-tolleranza klinika kienet tajba fil-pazjenti kollha.

Indeboliment epatiku

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

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metaboliżmu intermedju u dgħajjed 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 Viartis 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 ftit li xejn ma ssib livelli ta' ASA fil-plażma wara 1.5 – 3 siegħa mid-doża.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

L-ASA fi Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis jiġi rapidament idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b'half-life ta' 0.3 sa 0.4 siegħa għal dożi ta' ASA minn 75 sa 100 mg. Salicylic acid huwa primarjament ikkonjugat fil-fwied biex jifforma salicyluric acid, glukuronidu fenoliku, glukuronidu acyl, u nimru ta' metaboliti żgħar. Salicylic acid f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 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 minhabba l-kapaċità limitata tal-fwied li jifforma kemm salicyluric acid u glukuronidu fenoliku. Wara dożi tossiċi (10 – 20 g), il-half-life fil-plażma jista' jiżdied għal iktar minn 20 siegħa. F'dożi għolja ta' ASA, l-eliminazzjoni ta' salicylic acid issegwi kinetika tat-tip zero-order (jiġifieri, ir-rata ta' eliminazzjoni hija kostanti fir-rigward tal-konċentrazzjoni fil-plażma), b'half-life apparenti ta' 6 siegħa jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddipendi mill-pH tal-awrina. Hekk kif il-pH tal-awrina toghla 'l fuq minn 6.5, it-tneħħija renali ta' salicylate li ma jkunx f'rabta mal-proteini jiżdied minn <5% sa >80%. Wara dożi terapewtiċi, l-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 seħħew f'dożi li jirrappreżentaw 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 giex osservat effett fuq l-enzimi metabolizzanti tal-fwied fi bnedmin li kienu qed jingħataw clopidogrel b'doża terapewtika.

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

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

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

Clopidogrel ma ntwera li kellu l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed iredgħu, dan ikkawża dawrien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetiċi speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza oriġinali jew il-metaboliti tagħha joħorġu fil-halib. B'konsegwenza ta' dan, ma jistax jiġi eskluż xi effett dirett (daqqsxejn ta' tossiċità'), jew xi effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

Acetylsalicylic acid

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline

Lactose

Croscarmellose sodium

Hydroxypropylcellulose

Silica anidrat kollojdali

Talc

Castor oil idroġenat

Starch preġelatinizzat

Stearic acid

Iron oxide isfar (E172)

Kisi

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

Hypromellose

Triacetin

Talc

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Glycerol Monocaprylocaproate (E422)

Sodium lauril sulfate

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

Hypromellose

Triacetin

Talc

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat)

Titanium dioxide (E171)

Allura Red AC (E129)

Glycerol monocaprylocaprate (E422)

Sodium lauril sulfate

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji: 2 snin

Fliexken: 15-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN,

L-Irlanda

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Jannar 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Marzu 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (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-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Folji

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

Folji b'doża wahda:

28 × 1 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita

Fliexken:

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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**

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. 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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

EU/1/19/1395/005

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Folji

28 pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

Folji b'doża wahda:

28 × 1 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita

Fliexken:

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viartis 75 mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. 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

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

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

EU/1/19/1395/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

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

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

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

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

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

- jekk inti allergiku/a għal clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku/a għal prodotti oħra msejha prodotti anti-infjammatori li mhumieq steroidi li ħafna drabi jintużaw għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' ugiġħ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-gogi.
- jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l-ażma, tnixxiġa 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 gewwa l-moħħ.
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

- jekk tbat minn mard sever tal-kliewi.
- jekk qiegħda fl-ahħar tliet xhur tat-tqala tiegħek, m'għandekx tuża doži ta' aktar minn 100 mg kuljum (ara s-sezzjoni "Tqala, treddigh u fertilità").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taht tghodd għalik, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix:

- jekk tinsab f'riskju ta' emorragija bħal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - mard fid-demm li jwassal għal fsada minn ġewwa (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - ferita serja riċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-sniien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-sniien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk kellek xi embolu f'xi arterja tal-mohħ (puplesija iskemika) li sehħet f'dawn l-ahħar sebat ijiem.
- jekk tbat minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk għandek passat mediku ta' aźma jew ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu allergija għal kwalunkwe mediċina użata fil-kura tal-marda tiegħek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk tixrob l-alkohol, minhabba ż-żieda fir-riskju ta' fsada jew ta' ferita gastrointestinali.
- jekk għandek kundizzjoni magħrufa bħala defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) minhabba r-riskju ta' forma partikulari ta' anemija (l-ghadd taċ-ċelluli homor tad-demm ikun baxx).

Waqt li qed tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix

- Għandek tghid lit-tabib tiegħek
 - jekk ser issirlek xi operazzjoni (anki tas-sniien).
 - jekk għandek xi uġigh fl-istonku jew fl-addome jew fsada fl-istonku jew fl-imsaren (l-ippurgar ikun aħmar jew iswed).
- Għandek ukoll minnufih tghid lit-tabib tiegħek jekk toħroġlok xi kundizzjoni medika magħrufa bħala Purpura Tromboċitopenika Trombotika jew PTT li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jista' jidher bħala ponot zgħar homor flimkien ma' jew mingħajr gheja kbira, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-ghajnejn (suffejra) li jkun bla spjegazzjoni (ara sezzjoni 4).
- Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', 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. Hafna 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.
- Għandek minnufih tghid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa sintomi jew sinjali ta' Reazzjoni għall-Mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) li jistgħu jinkludu sintomi li jixbhu dawk ta' riħ u raxx bid-deni, glandoli limfatiċi minfuħin u żieda f'tip ta' ċellula bajda tad-demm (eosinofilja). Riżultati oħra ta' testijiet tad-demm mhux normali jistgħu jinkludu (izda mhux limitati għal) żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatrix 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 ohra u Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

Xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris u vice-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu

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

Għandek twaqqaf kura ohra b'clopidogrel waqt li qed/a tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris.

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

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

Tqala u treddiġh

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

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

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

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

Tqala – l-aħħar trimestru

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

Jekk tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris f'doži baxxi (sa u inkluż 100 mg kuljum), ikollok bżonn monitoraġġ ostetiku strett kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Tqala – l-ewwel u t-tieni trimestru

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

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

Jekk qiegħda tredda' jew qiegħda tahseb biex tredda', tkellem mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar/a tiegħek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fih lactose

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris fih sodium

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita fihom ukoll

Allura Red AC

Allura Red AC jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Għandek tiehu l-medicina tiegħek kuljum fl-istess ħin.

Skont il-kundizzjoni tieghek, it-tabib tieghek se jghidlek it-tul ta' zmien li ghandek tibqa' tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris. Jekk kellek attack tal-qalb, it-tabib ghandu jaghmillek ricetta biex tibqa' tiehdu ghal mill-inqas erba' gimghat. F'kwalunkwe kaz, ghandek tiehdu sakemm it-tabib jibqa' jaghmillek ir-ricetta.

Jekk tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris aktar milli suppost

Gharraf lit-tabib tieghek jew mur fl-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar minhabba z-zieda fir-riskju ta' dmija.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Jekk tinsa tiehu xi doza ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris, izda tiftakar fi zmien 12-il siegha minn meta s-soltu tehdha, hu l-pillola mill-ewwel, imbaghad hu l-pillola li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tinsa tiehdu ghal aktar minn 12-il siegha minn mindu tehdha s-soltu, sempliciment hu d-doza wahda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

Twaqquf il-kura sakemm ma jghidlekx it-tabib tieghek. Informa lit-tabib tieghek qabel twaqqaf jew terga' tibda l-kura tieghek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Gharraf lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok:

- id-deni, sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi celluli tad-demm.
- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew tal-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma' emoragija li tidher taht il-gilda bhala ponot zgħar homor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-gilda bhal raxx u hakk u nfafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.
- reazzjoni severa li taffettwa l-gilda, id-demm u l-organi interni (DRESS) (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

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

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

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

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 tieghek minhabba li ma thallix li jiformaw capep tad-demm. Hafna drabi, ghal qatghat u wegghat zgħar, ez. taqta' lilek innifsek waqt li qed tqaxxar, dan ma jkunx importanti. Madankollu, jekk id-demm ikun qed jinkwetak, ghandek minnufih tagħmel kuntatt mat-tabib tieghek (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

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

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

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

Effetti sekondarji rari (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1000 persuna):

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Aħżen taħt 25°C.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris

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

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

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

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita huma ta' lewn isfar, b'forma ovali bikonvessa, b'CA2 stampata fuq naha wahda tal-pillola u M fuq in-naha lohra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Viatris 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita huma ta' lewn roża, b'forma ovali bikonvessa, b'CA3 stampata fuq naha wahda tal-pillola u M fuq in-naha lohra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifatturi

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

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