

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' lactose u 3.3 mg ta' castor oil idroġenat.

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 8 mg ta' lactose u 3.3 mg ta' castor oil idroġenat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

Sofor, ovali, daqsxejn konvessi fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxin b'«C75» fuq naħa waħda u b'«A75» fuq in-naħa l-oħra.

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

Roża ċar, ovali, daqsxejn konvessi fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxin b'«C75» fuq naħa waħda u b'«A100» fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva huwa prodott mediċinali magħmul minn żewġ prinċipji attivi b'doża fissa sabiex titkompla t-terapija fis:

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

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Požologija

- *Adulti u anzjani*

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

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

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

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

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

- *F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut minghajr ma jkun elevat is-segment ST* (angina instabbli jew infart mijokardijaku minghajr il-mewġa-Q): Ma giex 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 gie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b' wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.
- *F'pazjenti b' infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat*: It-terapija għandha tinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u titkompla għal mhux anqas minn erba' ġimgħat. Il-benefiċċju ta' l-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 Zentiva jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b' wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.

Jekk taqbez doża:

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

- *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ma ġewx stabbiliti fit-tfal u fl-addolexxenti taht it-18-il sena. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva m'huwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

- *Indeboliment renali*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva għandu jintuża b'kawtela.

- *Indeboliment epatiku*

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva għandu jintuża b'kawtela.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Għall-użu orali.

Jista' jinghata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Indeboliment epatiku sever .
- Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorragija fil-qurriegħa tar-ras.

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi ematoloġiċi u ta' fsada

Minhabba r-riskju ta' fsada u ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu kkunsidrati mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-dem u/jew ittestjar ieħor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħala sustanza li għandha azzjoni dupliċi kontra l-plejtlits, Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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-gbir mill-gdid ta' serotonin (SSRIs), jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluz dmija moħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimghat tal-kura u/jew wara proċeduri kardjaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ma' antikoagulanti li jittiehdu b'mod orali billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Qabel ma jittiehed xi prodott mediċinali ġdid u qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni, il-pazjenti għandhom jinformaw lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qeghdin jiehdu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva.

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 Zentiva għandu jitwaqqaf minn 7 ijiem qabel l-operazzjoni.

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

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

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

Ġiet irrapurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT) b'mod rari hafna 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 jaħdmux b'mod normali jew deni. PTT hija kondizzjoni li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluz il-plażmafereżi.

Emofilja akkwizita

Ġiet irrapportata l-emofilja akkwizita wara l-użu ta' clopidogrel. F'kazijiet ikkonfermati u izolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attiv (aPTT) bi fsada jew minghajr, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akkwizita. Pazjenti b'dijanji kkonfermata ta' emofilja akkwizita 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.

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

Sustrati ta' CYP2C8

Kawtela hija meħtieġa f'pazjenti kkurati fl-istess 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' sensitività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li għet irrapportata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, anġjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u newtopenija. Pazjenti li qabel żviluppaw reazzjoni allergika u/jew reazzjoni ematoloġika għal thienopyridine jista' jkollhom zieda fir-riskju li jiżviluppaw l-istess reazzjoni jew reazzjoni oħra għal thienopyridine ieħor. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ għal sinjali ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Hemm bżonn ta' kawtela minhabba ASA

- F'pazjenti b'passat mediku ta' aźma jew disturbi allergiċi minhabba li jizdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dożi 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) minhabba r-riskju ta' emolisi (ara sezzjoni 4.8).
- L-alkoħol jista' jżid ir-riskju ta' ferita gastrointestinali meta jittiehed flimkien ma' ASA. Għalhekk, l-alkoħol għandu jittiehed b'kawtela f'pazjenti li qed jiehdu ASA (ara sezzjoni 4.5).
- Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskji ta' fsada li hemm marbuta mal-użu eċċessiv u kroniku tal-alkoħol waqt li qed jiehdu clopidogrel flimkien ma' ASA.

Gastrointestinali (GI)

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' ulċera peptika jew emorraġġa gastro-dwodenali jew b'sintomi ħfief li juru xi disturbi fl-istonku jew ta' parti ta' fuq ta' l-imsaren għax dan jista' jkun minhabba ulċerazzjoni gastrika li tista' twassal għal

emorraġġija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġigh fl-istonku, hruq fl-istonku, tqalligh, rimettar u jista' jkun hemm emorraġġija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jseħħu f' kwalunkwe hin matul it-terapija. It-tobba għandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta' ulċerazzjoni jew emorraġġija gastro-intestinali anki jekk ma kienx hemm passat mediku ta' sintomi gastro-intestinali. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' effetti sekondarji gastro-intestinali u x'jistgħu jagħmlu jekk isehħu. (Ara sezzjoni 4.8).

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

Eċċipjenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih il-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 ukoll castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

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

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

Antikoagulanti li jittiehdu mill-halq

Mhix rakkomandata l-amministrazzjoni flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva ma' antikoagulanti li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensita' tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien ma' l-eparina ma kellu l-ebda effett fuq l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets indott minn clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel 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-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humix u eparini giet 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-tehid flimkien ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva u sustanzi trombolitiċi ohra ma gietx stabbilita formalment u għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

NSAIDs

Fi studju klinku li sar b'voluntiera f'saħħithom, it-tehid flimkien ta' clopidogrel u naproxen ziedet id-dmija moħbija gastro-intestinali. Minhabba f'hekk, l-użu flimkien mal-NSAID's 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-platelets meta dawn jingħataw fl-istess hin. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwiex probabbli li jkun hemm xi effetti klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Metamizole: Metamizole jista' jnaqqas l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta jittiehdu flimkien. Għalhekk l-użu ta' dawn it-tnejn flimkien għandu jsir b'kawtela f'pazjenti li qed jieħdu doża baxxa ta' ASA bħala kardjoprotettiv.

SSRIs

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

Terapija oħra meħuda flimkien ma' clopidogrel

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

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

Inibituri tal-Pompa Protonika: (PPI):

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

Informazzjoni nkonsistenti 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 prekawżjoni, l-użu konkomitanti ta' omeprazole jew esomeprazole għandu jiġi skoraġġut (ara sezzjoni 4.4).

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

Waq t kura fl-istess hin b'pantoprazole 80 mg darba kuljum, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit attiv tnaqqsu b'20 % (id-doża ta' kkargar) u b'14 % (id-doża ta' manteniment). Dan kien assoċjat b'tnaqqis fl-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-platelets 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-platelets ta' clopidogrel.

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-tehid 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.

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : Gie muri f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide giet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehid fl-istess hin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitnehhew primarjament bil-metaboliżmu ta' CYP2C8 (e.ż., repaglinide, paclitaxel) għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Terapija oħra meħuda flimkien ma' ASA

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

Urikosuriċi (benzbromarone, probenecid, sulfinpyrazone)

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

Methotrexate

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

Tenofovir

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

Valproic acid

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

It-tilqima kontra l-varicella

Huwa rrakkomandat li pazjenti m'għandhomx jinghataw salicylates għal perijodu ta' sitt ġimgħat wara li jkun rċevew it-tilqima kontra l-varicella. Sehħew 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 jinghataw flimkien ma' acetazolamide għax hemm zieda fir-riskju ta' aċidożi metabolika.

Nicorandil

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

Interazzjonijiet oħra b'ASA

B'dożi oghla (anti-infjammatori) ta' ASA ġew ukoll irrapportati interazzjonijiet mal-prodotti mediċinali li ġejjen: inibituri ta' l-enzima li tikkonverti anġiotensin (ACE), phenytoin, beta-blokkanti, dijuretiċi u sustanzi ipoglicemiċi li jittiehdu mill-ħalq.

Alkohol

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

Interazzjonijiet ohra b'clopidogrel u ASA

Aktar minn 30,000 pazjent li pparteċipaw f' studji kliniċi ta' clopidogrel flimkien ma' ASA f' dozi ta' manteniment inqas minn jew daqs 325 mg hađu numru ta' prodotti mediċinali fl-istess hin fosthom diuretiki, beta-blokkanti, Inibituri ACE, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jnaqqsu l-livell ta' kolesterol fid-demm, vasodilataturi koronarji, sustanzi antidiabetiċi (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 Zentiva ma' xi mediċini li s-soltu jinghataw lill-pazjenti b' mard aterotrombotiku.

Bhal ma jiġri ma' inibituri orali ohra ta' P2Y₁₂, it-tehid fl-istess hin ta' agonisti opjodi għandu l-potenzjal li jittardja u jnaqqas l-assorbiment ta' clopidogrel, wisq probabbli minhabba dewmien fl-iżvojtargastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrifa. Wiehed għandu jikkunsidra l-użu ta' sustanzi kontra l-plejtlits f' forma parenterali f' pazjenti b' sindromu koronarju akut li jkollhom bżonn it-tehid fl-istess hin ta' morfina jew agonisti opjodi ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva waqt it-tqala mhuwiex disponibbli. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva huwa kontra-indikat waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Clopidogrel:

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

Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

ASA:

Dozi baxxi (sa 100 mg/kuljum):

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

Dozi ta' 100-500 mg/kuljum:

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

Dozi ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

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

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

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

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk clopidogrel jgħodd fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel jgħodd fil-halib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħir ta' ASA jinstabu fil-halib uman. Waqt kura b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, it-treddigh għandu jitwaqqaf.

Fertilità

B'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva m'hemm ebda tagħrif dwar il-fertilità. Studji li saru fl-animalli wrew li clopidogrel ma jikkawżax tibdil fil-fertilità.

Mhuwix magħruf jekk id-doża ta' ASA f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva jaffettwax il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

Fi CURE, ma kienx hemm eċċess ta' fsada magħguri 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 baqghu 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 żieda totali fid-dmija fil-grupp ta' clopidogrel + ASA kontra l-grupp li kienet biss ASA. L-inċidenza ta' fsada magħguri kienet simili bejn il-gruppi. Dan kien konsistenti fil-firxa ta'

sottogruppi ta' pazjenti migburin flimkien skond il-karatteristiċi tal-linja bażika, u t-tip ta' terapija fibrinolitika jew bit-terapija bl-eparina.

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilja	Newtropenija, li tinkludi newtropenija 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 mijokardijaku allergiku) f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal acetylsalicylic acid* jew clopidogrel**
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku*, mard ta' serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f'pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Ġappuniża)* sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-aghhar*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija*, gotta* (ara sezzjoni 4.4)
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorragija fil-qurriegħa (gew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali, speċjalment anzjani), uġiġħ ta' ras, parestizja, sturdament		Disturbi fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-għajnejn		Dmija fl-għajnejn		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
		(konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smigh* jew žanzin fil-widnejn (tinnitus)*
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ġerha ta' wara operazzjoni, vaskulite (li tinkludi Henoch-Schönlein purpura*), ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pnemonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva minhabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja	Ulċera ta' l-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 [ġeġunu u ilju] u l-kbir [kolon u rettu] kolite u perforazzjoni intestinali)*; sintomi gatriċi u tan-naħa ta' fuq ta' l-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 passat mediku ta' avvenimenti gastro-intestinali serji*. Kolite (li tinkludi kolite ulċerativa jew limfoċitika), stomatite, pankreatite akuta fil-kuntest ta' reazzjoni ta' sensitività

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
				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' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekroliżi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP), angjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), 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-għadam (emartrozi), artrite, artralġija, majalġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Insuffiċjenza renali*, indeboliment renali akut (speċjalment f'pazjenti li diġà għandhom indeboliment renali, il-qalb ma tkunx qiegħda tikkumpensa, sindromu nefritiku jew kura fl-istess hin b'dijuretiċi)*, glomerulonefrite, jiżdied il-livell tal-kreatinin fid-dem.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Fsada fis-sit tal-injezzjoni			Deni, edima*
Investigazzjonijiet		Jitwal il-hin biex jieqaf id-dem, jonqos l-għadd tan-newtrofili, jonqos l-għadd tal-plejtlits		

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Clopidogrel

Doża eċċessiva wara tehid ta' clopidogrel tista' twassal għall-żieda fil-hin ta' dmija u komplikazzjonijiet ta' dmija sussegwenti. Terapija adegwata għandha tiġi kkunsidrata jekk dmija tiġi osservata.

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

ASA

Is-sintomi li ġejjen huma assoċjati ma' intossikazzjoni moderata: sturdament, uġiġh ta' ras, żanzin fil-widnejn (tinnitus), konfużjoni, u sintomi gastro-intestinali (dardir, rimettar u uġiġh gastriku).

B'intossikazzjoni severa jkun hemm disturbi serji fil-bilanċ aċidu – alkaliniku. L-ewwel ikun hemm l-iperventilazzjoni li twassal għall-alkalożi respiratorja. Wara ssehh l-aċidożi respiratorja minhabba l-effett inibitorju fuq iċ-ċentru respiratorju. Ikun hemm ukoll l-aċidożi metabolika minhabba l-presenza tas-saliċilati. Minhabba l-fatt li hafna drabi t-trabi u t-tfal kemm daww kbar u kemm daww ċkejknin jaslū għand it-tabib fi stat avvanzat ta' intossikazzjoni, il-biċċa l-kbira tagħhom ikunu diġà laħqu l-istat ta' aċidożi.

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

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

Edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika tista' ssehh 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 mbaġħad mogħtija charcoal attiv (adsorbent) u sodium sulphate (lassativ). Huwa rakkomandat li ssir alkalinazzjoni tal-awrina (250 mmol sodium bicarbonate għal tliet sigħat) waqt li jiġi ċċekkjat il-pH tal-awrina. Għall-intossikazzjoni severa l-aħjar kura hija l-emodijaliżi. Għandek tikkura s-sinjali l-oħra tal-intossikazzjoni skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa produg u wiehed mill-metaboliti tiegħu huwa inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Clopidogrel irid ikun metabolizzat mill-enzimi CYP450 sabiex jiġi prodott il-metabolit attiv li jinibixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jinibixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur P2Y₁₂ tal-plejtlet, u l-attivazzjoni wara tal-kumpless glikoproteiniku GPIIb/IIIa permezz ta' ADP, u għalhekk l-aggregazzjoni tal-plejtlet tiġi inibita. Peress li l-irbit huwa irriversibbli, il-plejtlets esposti għal clopidogrel huma affettwati għall-bqija tal-ħajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-plejtlets jerġgħu 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 ta' l-attivazzjoni tal-plejtlets ikkawżat mill-ADP.

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart mijokardijaku li mhux-mewġa-Q), u li ddahhlu fl-istudju f'24 siegħa mill-iktar episodju reċenti ta' uġiġh fis-sider jew sintomi konsistenti ma' l-iskemija. Biex jiddahhlu fl-istudju, il-pazjenti riedu jkollhom jew bidliet fl-ECG li kienu kompatibbli ma' l-iskemija ġdida jew enzimi kardijaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn il-livell għoli tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) jew ASA 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 ghar-ricettur GPIIb/IIIa. Nghataw eparini lil iktar minn 90% mill-pazjenti u rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel flimkien ma' ASA u ASA wahdu ma' gietx affettwata b' mod sinifikanti bit-terapija ta' eparina li ngatat fl-istess hin.

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

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt KV, IM, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrrispondi 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 ta' l-inċidenza ta' MI [287 (4.6%) fil-grupp ikkurat bi clopidogrel flimkien ma' ASA u 363 (5.8%) fil-grupp ikkurat b'ASA]. Ma' ġie osservat ebda effett fir-rata ta' kemm il-pazjenti kellhom jergħu jiddaħħlu l-isptar għall-angina instabbli.

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

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardijaku b' ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1,752$) flimkien ma' ASA jew ASA 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-anġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex joħroġ mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-anġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-anġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardijaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li joħroġ mill-isptar. Il-grupp ta' pazjenti studjati kien jinkludi 19.7% nisa u 29.2% pazjenti ≥ 65 sena. It-total ta' 99.7% tal-pazjenti rċewew is-sustanzi fibrinolitici (speċifiċi għall-fibrina: 68.7%, mhux speċifiċi għall-fibrina: 31.1%), 89.5% eparina, 78.7% beta blokkanti, 54.7% inibituri ACE u 63% statins.

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

speċifikati minn qabel li jinkludu l-età tal-pazjent, is-sess maskil jew dak femminil, il-post fejn qiegħed l-infart u t-tip ta' sustanza fibrinolitika jew eparina użata.

L-ghamla ta' 2x2 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 (jigifieri ST elevat, ST imnizżel jew blokk tal-bundle branch tax-xellug). Il-pazjenti ngħataw clopidogrel (75 mg/kuljum, n=22,961) flimkien ma' ASA (162 mg/jum) jew ASA waħdu (162 mg/jum) (n=22,891), għal 28 jum jew sakemm thallew jitolqu mill-isptar. Iz-żewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jigri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥60 sena (26% ≥70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li 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 ġdid, puplesija jew il-mewt b'9% (p=0.002), li jirrappreżentaw tnaqqis assolut ta' 0.5% u 0.9%, rispettivament. Dan il-benefiċċju kien konsistenti meta wiehed iqies l-età, is-sess maskil jew femminil, il-kura bis-sustanzi fibrinolitici jew mingħajrha, u kien innotat kmieni sa minn 24 siegħa.

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f'ACS (*acute coronary syndrome –sindromu koronarju akut*)

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

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

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

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

B'mod ġenerali, ġew analizzati 645 mis-646 pazjent b'STEMI jew NSTEMI jew 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 urgenti mill-ġdid u fsada BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥2 f'sena wara ACS, sehħ 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-izjed 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 sehħ 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 sehew f'30 pazjent (9.3%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u f'76 pazjenti (23.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil (p<0.01)

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

Din il-prova magħmula b'mod arbitrarju u *open-label* kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pożittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħazlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/g (Granet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/g (Granet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/g (Granet 8-14) (n=1304), flimkien ma' ASA (<100 mg/gurnata). F'Gurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejlits (PFT -platelet function testing). Il-pazjenti li kienu fuq prasugrel biss komplew fuq prasugrel għal 11.5 xhur.

Lill-pazjenti li kellhom it-tnaqqis fil-qawwa saritilhom l-ittestjar tal-livell għoli ta' reattività tal-plejlits (HPR - high platelet reactivity) . Jekk l-HPR $\geq$ 46 unità, il-pazjenti reġgħu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/g għal 11.5 xhur; jekk l-HPR<46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/g 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 $\geq$ 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 l-anqas fil-punt finali sekondarju prinċipali fsada BARC $\geq$ 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

Fil-kura tal-aterosklerożi koronarja, l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini nehhiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva f'kull sottogrupp tal-popolazzjoni pedjatrika. (ara sezzjoni 4.2 għall-informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

Wara doži orali kemm ta' darba u kemm ripetuti ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-medji tal-ogħla livelli fil-plażma ta' clopidogrel li ma nbidilx (madwar 2.2 – 2.5 ng/ml wara doża orali waħda ta' 75 mg) 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 mmetabolizzat permezz ta' żewġ sensiliet ta' reazzjonijiet metabolici: waħda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċċirkulazzjoni), u waħda bl-intervent ta' citokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f'metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel.

Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP ohra 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' 300 mg clopidogrel, is- C_{max} tal-metabolit attiv huwa darbtejn oghla minn kemm ikun wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} isehh madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkertat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali wahda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħhija tal-metabolit 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 farmakokinetiċi kif ukoll dawk kontra l-plejtlits tal-metabolit attiv ta' clopidogrel, kif imkejla b'analizi *ex vivo* tal-aggregazzjoni tal-plejtlis, jinbidlu skont il-ġenotip ta' CYP2C19.

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

Studju tat-tip *crossover* f'40 suġġett f'saħħtu, 10 f'kull wiehed mill-erba' gruppi ta' metabolizzaturi ta' CYP2C19 (estremament mgħaġġel, estensiv, intermedju u dghajef), evalwa r-rispons farmakokinetiku u dak kontra l-plejtlits b'300 mg segwita b'75 mg/jum u 600 mg segwita b'150 mg/jum, kull wiehed għal total ta' 5 ijiem (livell fiss). Ma ġew osservati l-ebda differenzi sostanzjali fl-espożizzjoni tal-metabolit attiv u l-inibizzjoni medja tal-aggregazzjoni tal-plejtlits (IPA) bejn metabolizzaturi estremament mgħaġġla, estensivi u intermedji. Fil-metabolizzaturi dghajfa, l-espożizzjoni tal-metabolit attiv tnaqqset b'63-71% meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi. Wara s-sistema ta' dożaġġ ta' 300 mg/75 mg, ir-risponsi kontra l-plejtlits tnaqqsu fil-metabolizzaturi dghajfa b'IPA medja (5 μ M ADP) ta' 24% (24 siegħa) u 37% (Jum 5) meta mqabbel ma' IPA ta' 39% (24 siegħa) u 58% (Jum 5) fil-metabolizzaturi estensivi u 37% (24 siegħa) u 60% (Jum 5) fil-metabolizzaturi intermedji. Meta l-metabolizzaturi dghajfa 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 dghajfa 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 gietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara dozi ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum f'suġġetti b'mard renali sever (tnehhija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggregrazzjoni tal-plejtlets ikkawżata minn ADP kienet iktar baxxa (25%) minn dik osservata f'suġġetti b'saħħithom, madankollu, iż-żieda fil-hin 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-tgħaqdid f'massa tal-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f'suġġetti b'saħħithom. Il-medja taż-żieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

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

Acetylsalicylic acid (ASA):

Assorbiment:

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

Distribuzzjoni:

ASA jintrabat b'mod hafif 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-koncentrazzjoni (nonlineari). F'koncentrazzjonijiet baxxi (<100 mikrogrammi/ml), kważi 90 % ta' salicylic acid huwa marbut ma' l-albumina. Salicylic acid għandu distribuzzjoni wiesgħa fil-fluwidi u t-tessuti kollha tal-ġisem, li jinkludu s-sistema nervuża ċentrali, il-halib ta' l-omm u t-tessuti tal-fetu.

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

L-ASA f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, malajr jiġi idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b'half-life ta' 0.3 sa 0.4 siegħat għal dozi ta' ASA minn 75 mg sa 100 mg. Salicylic acid huwa fil-parti l-kbira tiegħu konjugat fil-fwied biex jifforma salicyluric acid, xi glukuronidu fenoliku, xi glukuronidu aċilu u xi numru ta' metaboliti minuri. Salicylic acid f'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

għandu half-life fil-plażma ta' kważi sagħtejn. Hemm limitu ta' kemm jista' jiġi metabolizzat salicylic acid u t-tnehhija totali mill-ġisem tonqos meta joghlew il-koncentrazzjonijiet tas-serum minhabba l-kapaċità limitata tal-fwied li jiffirma 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-koncentrazzjoni fil-plażma), b'half-life apparenti ta' 6 sigħat jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddipendi mill-pH ta' l-awrina. Hekk kif il-pH ta' l-awrina toghla 'l fuq minn 6.5, it-tnehhija renali ta' salicylate li ma jkunx f'rabta mal-proteini jiżdied minn <5 % sa >80 %. Wara dożi terapewtiċi, l-ekrezzjoni fl-awrini tkun ta' madwar 10% bħala salicylic acid, 75% bħala salicyluric acid, 10% fenoliku- u 5% aċilu-glukuronidi ta' salicylic acid.

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

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

Clonidogrel

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

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

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

Clonidogrel għie 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.

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

Acetylsalicylic acid

Studji b'doża wahda biss urew li t-tossicità ta' ASA meta jittiehed mill-halq huwa baxx. Studji ta' tossicità b'dożi ripetuti wrew li livelli sa 200 mg/kg/jum huma tollerati tajba fil-firien; klieb jidhru li huma iżjed sensitivi, probabilmint minhabba li l-klieb huma sensitivi hafna għall-effett ulċeroġeniku ta' l-NSAIDs. Ma kien hemm ebda kwistjoni inkwetanti b'ASA f'dak li għandu x'jaqsam il-ġenotossicità jew il-klastoġenicità. Għalkemm ma sarux studji formali ta' karċinoġenicità b'ASA, għie muri li ma jinkoraġġix il-formazzjoni ta' tumuri.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba

Mannitol (E421)

Macrogol 6000

Microcrystalline cellulose

Hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa

Maize starch

Castor oil idroġenat

Stearic acid

Silica anidrat kollojdali

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

Kisi

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide isfar (E172)

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

Kisi

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide aħmar (E172)

Sustanza li tagħti l-lostru

Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen taħt 25°C.

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

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

Folji tal-aluminjum f'kaxxi tal-kartun li fihom 14, 28, 30 u 84 pillola miksija b'rita.

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

Folji tal-aluminjum f'kaxxi tal-kartun li fihom 14, 28 u 84 pillola miksija b'rita.

Folji mtaqqbin tal-aluminjum ta' doża waħda f'kaxxi tal-kartun li fihom 30 x 1,50 x 1,90 x 1 u 100 x 1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/10/623/001 – Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/002 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/003 – Kaxex ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/004 – Kaxex ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/005 – Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/006 – Kaxex ta' 90 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/007 – Kaxex ta' 100 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/015 – Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/10/623/008 – Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/009 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/010 – Kaxex ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/011 – Kaxex ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/012 – Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/013 – Kaxex ta' 90 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum
EU/1/10/623/014 – Kaxex ta' 100 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji ta' l-aluminjum

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Marzu 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
Franza

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

Mhux applikabbli.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kull pillola fiha: Clopidogrel 75 mg (bħala clopidogrel hydrogen sulphate) u 75 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA 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

Ahżen taht 25°C

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

Għar-rimi, irreferi għall-htigijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/10/623/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/003 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/004 50 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/005 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/006 90 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/007 100 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/015 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC:

SN:

NN:

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

FOLJA/ 14, 28 u 84 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

sanofi-aventis groupe

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

T
Tl
E
H
G
S
H

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

FOLJA/ 30, 30x1, 50x1, 90x1 u 100x1 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

sanofi-aventis groupe

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

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

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

Kull pillola fiha: Clopidogrel 75 mg (bħala clopidogrel hydrogen sulphate) u 100 mg ta' acetylsalicylic acid.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen taħt 25°C

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

Għar-rimi, irreferi għall-htigijiet lokali.

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

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

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

EU/1/10/623/008 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/009 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/010 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/011 50 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/012 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/013 90 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/623/014 100 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA/ 14, 28 u 84 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

sanofi-aventis groupe

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

T
Tl
E
H
G
S
H

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

FOLJA/30x1, 50x1, 90x1 u 100x1 pilloli

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg pilloli
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

sanofi-aventis groupe

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra 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, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabell ma tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
3. Kif għandek tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
4. Effetti sekondarju possibbli
5. Kif tahzen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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

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

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

Inghatajt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva minflok ma tingħata żewġ medicini separati, clopidogrel u ASA, biex jgħin biex ma jiffurmawx ċapep tad-dem u dan għaliex kellek uġiġħ 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-dem tigi restawrata.

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

Tihux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva:

- 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 m'humex steroidi li ħafna drabi jintużaw għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' uġiġħ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi.
- jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l-ażma, tnixxija nażali (l-imnieher inizzel) u qarnit fl-imnieher (tip ta' tkabbir tal-mukoża ta' l-imnieher) kollha flimkien.
- jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qieghda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada gewwa l-moħħ.
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied;

- jekk tbat i minn mard sever tal-kliewi.
- jekk qieghda fl-ahhar trimestru tat-tqala

Twissijiet u prekawzzjonijiet

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

- jekk tinsab f'riskju ta' emorraġija bħal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bħal ulċera fl-istonku).
 - mard fid-demmi li jwassal għal fsada minn ġewwa (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - ferita serja riċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk kellek xi embolu f'xi arterja tal-mohħ (puplesija iskemika) li seħhet f'dawn l-ahhar sebat ijiem
- jekk tbat i 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 tieghek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk tixrob l-alkoħol, 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-demmi ikun baxx).

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

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

Tfal u adolexxenti

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 hafna li tista' tkun fatali.

Mediċini ohra u Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi mediċina ohra

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

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tieghek jekk tiehu

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - o sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-halq, mediċini użati biex iraqqu d-demmi,

- ASA jew mediċina oħra anti-inflammarja li mhijiex steroid, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiħ u/jew kundizzjonijiet inflammarji tal- muskoli jew tal-ġogi,,
- l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demm,
- ticlopidine, sustanza oħra kontra l-plejtlits,
- inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- 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, benzbromarone, jew sulfapyridine, mediċini użati għat-trattament tal-gotta,
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jitrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz jew tenofovir, mediċini għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV (virus tal-immunodeficienza umana),
- valproic acid, valproate jew carbamazepine, mediċini għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- it-tilqima kontra l-varicella, mediċina użata biex tippreveni l-ġidri r-riħ jew il-ħruq ta' Sant'Antnin, fi żmien 6 ġimgħat minn mindu haadt Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva jew jekk għandek infezzjoni attiva ta' ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin (ara sezzjoni 2 "Tfal u adolexxenti"),
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer.
- nicorandil, mediċina għat-trattament ta' wġiħ fis-sider ikkawżat mill-qalb,
- opjodi: waqt li qed tiġi ttrattat b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tiġi mogħti riċetta għal xi trattament b'opjodi.

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

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

Tqala u treddigh

Tiħux Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 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 Zentiva, tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek għax mhux rakkomandat li tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva waqt li inti tqila.

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih il-lactose.

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

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih castor oil idroġenat

Dan jikkawża taqlib ta' l-istonku jew dijarea

3. Kif ghandek tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju Id-doża rrakkomandata hija ta' pillola wahda ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva kuljum, meħuda mill-halq b'tazza ilma, ma' l-ikel jew fuq stonku vojta.

Ghandek tiehu l-medicina tieghek kuljum fl-istess hin.

Skont il-kundizzjoni tieghek, it-tabib tieghek se jghidlek it-tul ta' zmien li ghandek tibqa' tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. Jekk kellek attakk tal-qalb, it-tabib ghandu jagħmillek riċetta biex tibqa' tiehdu għal mill-inqas erba' ġimgħat. F'kwalunkwe każ, ghandek tiehdu sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva aktar milli suppost:

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

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva:

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

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

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

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva :

Twaqqafx il-kura sakemm ma jghidlekx it-tabib tieghek. Informa lit-tabib tieghek qabel twaqqaf jew terġa' 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

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

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok:

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

Il-fsada hija l-izjed effett sekondarju komuni li deher b'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva. Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-

soltu taht il-ġilda), tinfaġ, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F'numru żgħir ta' każijiet ġiet irrappurtata fsada fl-ġhajj, fir-ras (speċjalment fl-anzjani), fil-pulmun jew fil-ġogi.

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

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

Dijarrea, uġiġh addominali, indiġestjoni jew hruq fl-istonku.

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

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

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

Vertigo, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

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

Suffeġra (il-ġilda u/jew l-ġhajnejn jisfaru); hruq fl-istonku u/jew fl-esofagu (gerżuma tal-ikel); uġiġh addominali sever flimkien ma' jew mingħajr uġiġh fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs, xi mdaqqujiet assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok ħażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; allergiġa tal-ġilda; uġiġh fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġh fil-ġogi; uġiġh 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-smiġh, reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensitività eċċessiva għall-ġharrieda li jistgħu jkun ta' periklu għall-ħajja b'uġiġh fis-sider jew fiż-zaqq, mard tal-kliewi, livell baxx ta' zokkor fid-demm, gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġiġh u infjammazzjoni fil-ġogi minhabba l-kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l-allergiji għall-ikel, forma partikulari ta' anemija (l-ġhadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm ikun baxx) (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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

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

Aħzen taht 25°C

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: mannitol (E421), macrogol 6000, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, maize starch, castor oil idroġenat (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih castor oil idroġenat'), stearic acid u silica anidrat kollojdali
- Fil-kisi tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih il-lactose'), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide isfar (E172)
- Sustanza li tagħti l-lostru: carnauba wax

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: mannitol (E421), macrogol 6000, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose b'sostituzzjoni baxxa, maize starch, castor oil idroġenat (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih castor oil idroġenat'), stearic acid u silica anidrat kollojdali
- Fil-kisi tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva fih il-lactose'), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172)
- Sustanza li tagħti l-lostru: carnauba wax

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

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

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/75 mg huma ovali, daqsxejn konvessi miż-żewġ naħat, sofor u bin-numru 'C75' imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru 'A75' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva issibu f'kaxex tal-kartun li fihom:

- 14, 28, 30 u 84 pillola ġo folji magħmulin kollha mill-aluminju.
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 u 100 x 1 pillola ġo folji mtaqqqbin ta' doża waħda kollha tal-aluminju.

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

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) ta' Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva 75 mg/100 mg huma ovali, daqsxejn konvessi miż-żewġ naħat, roża ċar u bin-numru 'C75' imnaqqax fuq naħa waħda u n-numru 'A100' imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva issibu f'kaxex tal-kartun li fihom:

- 14, 28 u 84 pillola go folji maghmulin kollha mill-aluminju.
- 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 u 100 x 1 pillola go folji mtaqqqbin ta' doża waħda kollha tal-aluminju.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jkunu għal skop kummerċjali.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Manifattur:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)180 20 200 10

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 3488

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

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

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