

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita
DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

DuoPlavin 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.

DuoPlavin 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).

DuoPlavin 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.

DuoPlavin 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

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

- 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 (PCI - *percutaneous coronary intervention*)
- Infart mijokardijaku akut bis-segment ST elevat (STEMI - *ST segment elevation acute myocardial infarction*) f'pazjenti li jkun għaddejnin minn PCI (inkluż pazjenti li għaddejnin minn proċess li jitpoġġa *stent*) jew f'pazjenti ttrattati bil-medicini u eliġibbli għat-terapija trombolitika/ fibrinolitika

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti u anzjani

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita

DuoPlavin għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita

DuoPlavin għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg/100 mg.

It-taħlita ta' DuoPlavin f'doża fissa tintuża wara li l-ewwel tkun inbdiet it-terapija b'clopidogrel u ASA mogħtija b'mod separat, u tingħata minflok il-prodotti individwali clopidogrel u ASA.

- *F'pazjenti bis-sindromu koronarju akut mingħajr ma jkun elevat is-segment ST* (anġina instabbli jew infart mijokardijaku mingħajr il-mewġa-Q): Ma ġiex stabbilit formalment l-aħjar tul tal-kura. Tagħrif mill-provi kliniċi jindika li l-kura tista' tibqa' sejra sa 12-il xahar, u l-aħjar benefiċċju ġie osservat fi żmien 3 xhur (ara sezzjoni 5.1). Jekk l-użu ta' DuoPlavin 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:* .
 - Għal pazjenti ttrattati bil-mediċini, it-terapija b'DuoPlavin 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' DuoPlavin jitwaqqaf, il-pazjenti jistgħu jiehdu benefiċċju billi jkompli b'wiehed mill-prodotti mediċinali li jaħdum kontra l-plejtlits.
 - Meta jkun intenzjonat PCI, it-trattament b'DuoPlavin għandu jinbeda mill-aktar fis possibbli wara li s-sintomi jitfaċċaw u jitkompla sa 12-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

Jekk taqbez doża:

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' DuoPlavin ma ġewx stabbiliti fit-tfal u fl-addolexxenti taħt it-18-il sena. DuoPlavin m'huwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment renali

DuoPlavin m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 4.3).

L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk f'dawn il-pazjenti DuoPlavin għandu jintuża b'kawtela.

Indeboliment epatiku

DuoPlavin 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 DuoPlavin għandu jintuża b'kawtela.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Minhabba l-preżenza taż-żewġ komponenti fil-prodott mediċinali, DuoPlavin 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 emorraġija fil-qurriegħa tar-ras.

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet 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, DuoPlavin għandu jintuża b'kawtela ma' pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trauma, operazzjoni jew kondizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'NSAIDs oħra li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa, inibituri selettivi tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), stimulatori qawwjin ta' CYP2C19, trombolitiċi jew prodotti mediċinali marbuta ma' riskju ta' fsada bħal pentoxifylline (ara sezzjoni 4.5) . Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' emorraġija, it-terapija tripla ta' kontra l-plejtlits (clopidogrel + ASA + dipyridamole) mhijiex irrakkomandata għall-prevenzjoni sekondarja ta' puplesija f'pazjenti b'puplesija iskemika akuta li mhijiex kardjoembolika jew TIA (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluż dmija mōħbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaċi invażivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu flimkien ta' DuoPlavin ma' antikoagulanti li jittieħdu b'mod orali billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.5).

Qabel ma jittieħed xi prodott mediċinali ġdid u qabel ma tiġi pplanata xi operazzjoni, il-pazjenti għandhom jinformat lill-ispeċjalisti u lid-dentisti li qegħdin jieħdu DuoPlavin.

Meta tkun qed tiġi kkunsidrata xi operazzjoni li mhijiex urgenti, 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, DuoPlavin għandu jitwaqqaf minn 7 ijiem qabel l-operazzjoni.

DuoPlavin itawwal iż-żmien tad-dmija u għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom qtuġ b'tendenza li jnixxi d-dem u (speċjalment daww gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ukoll jiġu mġarrfa li d-dem jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf meta jieħdu DuoPlavin u għandhom jinformat lill-ispeċjalista tagħhom dwar kull fsada li mhix tas-soltu (post jew kemm damet).

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT)

Ġiet irrapurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (PTT) b'mod rari 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, inkluż il-plażmafereżi.

Emofilja akkwiziżta

Giet irrapportata l-emofilja akkwizita wara l-użu ta' clopidogrel. F'kazijiet ikkonfermati u izolati ta' zieda fil-Partial Thromboplastin Time attivata (aPTT) bi fsada jew minghajr, wiehed għandu jikkonsidra l-emofilja akkwizita. Pazjenti b'dijanjosu kkonfermata ta' emofilja akkwizita għandhom jiġu mmanigġati 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)

Farmakogenetika: 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 konkometanti ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' CYP2C19 huma mistennija li jwasslu għal zieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess ħin ta' stimulatori qawwjin ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.5).

Sustrati ta' CYP2C8

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

Reazzjonijiet inkroċjati fost thienopyridines

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal storja ta' sensittività eċċessiva għal thienopyridines (bħal clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) minhabba li giet irrapportata reattività inkroċjata fost thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Thienopyridines jistgħu jikkawżaw minn reazzjonijiet ħfief sa reazzjonijiet allergiċi serji bħal raxx, angjoedima, jew reazzjonijiet inkroċjati ematoloġiċi bħal tromboċitopenija u 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' sensittività eċċessiva f'pazjenti magħrufa li għandhom allergija għal thienopyridine.

Hemm bżonn ta' kawtela minhabba ASA

- F'pazjenti b'passat mediku ta' aġma jew disturbi allergiċi minhabba li jizdied ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pazjenti b'gotta għax dożi baxxi ta' ASA jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' urate.
- Fit-tfal taħt it-18-il sena, hemm il-possibiltà ta' relazzjoni bejn ASA u s-sindromu ta' Reye meta ASA jingħata lit-tfal. Is-sindromu ta' Reye hija marda rari ħafna li tista' tkun fatali.
- Dan il-prodott mediċinali jrid jingħata taħt superviżjoni medika stretta f'pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 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 jieħdu 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 jieħdu clopidogrel flimkien ma' ASA.

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

Giet irrapportata Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS) f'pazjenti li qed jieħdu NSAIDs bħala ASA. Xi whud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali jew ta' periklu għall-

ħajja. B'mod tipiku, DRESS, ġħalkemm mhux dejjem, tippreżenta b'deni, raxx, limfadenopatija, u/jew nefħa fil-wiċċ. Manifestazzjonijiet kliniċi oħra jistgħu jinkludu epatite, nefrite, anormalitajiet ematoloġiċi, mijokardite jew mijosite. Xi kultant is-sintomi ta' DRESS jistgħu jixbhu dawk ta' infezzjoni virali akuta. Ħafna drabi tkun preżenti eosinofilja. Peress li dan id-disturb huwa varjabbli fil-presentazzjoni tiegħu, jistgħu jkunu involuti sistemi tal-organi oħra li mħumiex imsemmija hawn. Huwa importanti li wieħed joġġhod attent li manifestazzjonijiet bikrija ta' sensittività eċċessiva bħal deni jew limfadenopatija jistgħu jkunu preżenti anki jekk ma jkunx hemm ebda evidenza ta' raxx. Jekk ikunu preżenti sinjali jew sintomi bħal dawn, ASA irid jitwaqqaf, u l-pazjent irid jiġi evalwat minnufih (ara sezzjoni 4.8).

Gastrointestinali (GI)

DuoPlavin ġħandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' ulċera peptika jew emorraġija gastro-dwodenali jew b'sintomi ħfief li juru xi disturbi fl-istonku jew ta' parti ta' fuq ta' l-imsaren ġħax dan jista' jkun minħabba ulċerazzjoni gastrika li tista' twassal għal emorraġija gastrika. Effetti sekondarji gastro-intestinali jinkludi uġiġħ fl-istonku, ħruq fl-istonku, tqalligh, rimettar u jista' jkun hemm emorraġija gastro-intestinali. Sintomi ħfief gastro-intestinali bħad-dispepsja huma komuni u jistgħu jseħħu f' kwalunkwe ħin matul it-terapija. It-tobba ġħandhom jibqgħu attenti għas-sinjali ta' ulċerazzjoni jew emorraġija gastro-intestinali anki jekk ma kienx hemm passat mediku ta' sintomi gastro-intestinali. Il-pazjenti ġħandhom jiġu mġħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi ta' effetti sekondarji gastro-intestinali u x'jistgħu jaġħmlu jekk iseħħu. (Ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li fl-istess ħin qegħdin jirċievu wkoll nicorandil u NSAIDs inkluzi inibituri ta' cyclooxygenase, ASA u lysine acetylsalicylate (LAS), hemm żieda fir-riskju għal kumplikazzjonijiet serji bħal ulċerazzjoni gastrointestinali, perforazzjoni u emorraġija (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

DuoPlavin fih il-lactose. Pazjenti li ġħandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali għal-lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'ġħandhomx jieħdu 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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Antikoagulant li jittieħdu mill-ħalq

Mhix rakkomandata l-amministrazzjoni flimkien ta' DuoPlavin ma' antikoagulant li jittieħdu mill-ħalq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ġħoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċeview terapija għat-tul ta' warfarin, l-ġħoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minħabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa

DuoPlavin ġħandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li fl-istess ħin ikunu qed jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa (ara sezzjoni 4.4).

Eparina

Fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minħabba clopidogrel, l-anqas ma' dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-teħid 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 ġħandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi

Is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humex u eparini għet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u eparina jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8). Is-sigurtà tat-tehid flimkien ta' DuoPlavin u sustanzi trombolitiċi oħra ma għetx 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 żied id-dmija mōhbija gastro-intestinali.. Minhabba f'hekk, l-użu flimkien mal-NSAID's inkluzi l-inibituri Cox-2 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Tagħrif sperimentali jissuġġerixxi li ibuprofen jista' jinibixxi l-effett li għandha doża baxxa ta' aspirina fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta dawn jingħataw fl-istess hin. 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).

Metamizole

Metamizole jista' jnaqqas l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni tal-platelets meta jittieħdu 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

Stimulaturi ta' CYP2C19

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu ta' prodotti mediċinali li jstimulaw l-attività ta' din l-enzima huma mistennija li jirriżultaw f'żieda fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel.

Rifampicin huwa stimulator qawwi ta' CYP2C19, li jwassal kemm għal żieda fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel u kemm għal żieda fl-inibizzjoni tal-platelets, li b'mod partikulari jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess hin ta' stimulaturi ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjoni 4.4).

Inibituri ta' CYP2C19

Minhabba l-fatt li CYP2C19 huwa parzjalment involut fil-metabolizzazzjoni ta' clopidogrel għall-metabolit attiv tiegħu, huwa mistenni li l-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (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 inkonsistenti dwar l-implikazzjonijiet kliniċi ta' din l-interazzjoni farmakokinetika (PK)/farmakodinamika (PD) f'termini ta' avvenimenti kardjovaskulari ewlenin ġew irrapportati sew mill-osservazzjoni kif ukoll mill-istudji kliniċi. Bħala prekawzjoni, l-użu konkometanti 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.

Waqt 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-plejtlits b'15 % u b'11 % rispettivament. Dawn ir-riżultati jindikaw li clopidogrel jista' jingħata flimkien ma' pantoprazole

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

Terapija antiretrovirali (ART-*anti-retroviral therapy*) msahha: Pazjenti bl-HIV ittrattati b'terapiji antiretrovirali msahhin huma f'riskju ogħla ta' avvenimenti vaskulari.

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

Prodotti mediċinali oħrajn

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

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

Prodotti mediċinali sustrati ta' CYP2C8 : Ġie muri f'volontiera b'saħħithom, li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' repaglinide. Studji *in vitro* wrew li ż-żieda fl-espożizzjoni ta' repaglinide ġiet minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 mill-metabolit glukuronidu ta' clopidogrel. Minhabba r-riskju ta' żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma, it-tehid fl-istess hin ta' clopidogrel u prodotti mediċinali li jitneħħew 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 b'żonn 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'doži ogħla minn 20 mg/ġimgħa għandu jintuża b'kawtela ma' DuoPlavin għax dan jista' jinibixxi t-tneħħija 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 żieda fis-serum tal-livelli totali u liberi ta' valproic acid.

It-tilqima kontra l-varicella

Huwa rrakkomandat li pazjenti m'għandhomx jingħataw salicylates għal perijodu ta' sitt ġimgħat wara li jkunu rċewew it-tilqima kontra l-varicella. 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 jingħataw flimkien ma' acetazolamide għax hemm żieda fir-riskju ta' acidożi metabolika.

Nicorandil

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

Interazzjonijiet oħra b'ASA

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

Alkohol

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

Interazzjonijiet oħra b'clopidogrel u ASA

Aktar minn 30,000 pazjent li pparteċipaw f' studji kliniċi ta' clopidogrel flimkien ma' ASA f'dozi ta' manteniment inqas minn jew daqs 325 mg ħadu numru ta' prodotti mediċinali fl-istess hin fosthom diuretici, beta-blokkanti, Inibituri ACE, antagonisti tal-kalcju, sustanzi li jnaqqsu l-livell ta' kolesterol fid-demm, vasodilaturi koronarji, sustanzi antidijabetici (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettici u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma sarux studji dwar l-interazzjoni ta' DuoPlavin ma' xi mediċini li s-soltu jingħataw lill-pazjenti b'mard aterotrombotiku.

Bħal ma jiġri ma' inibituri orali oħra 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-iżvoġtar gastriku. Ir-rilevanza klinika mhijiex magħrifa. Wieħed 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 oħra.

Rosuvastatin: Ġie muri li clopidogrel iżid l-espożizzjoni ta' rosuvastatin f'pazjenti b'darbtejn (AUC) u 1.3 darbiet (C_{max}) wara l-għoti ta' doża ta' 300 mg clopidogrel, u b'1.4 darbiet (AUC) mingħajr effett fuq is-C_{max} wara l-għoti ripetut ta' doża ta' 75 mg clopidogrel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal DuoPlavin waqt it-tqala mhuwiex disponibbli. DuoPlavin m'għandux jintuża waqt l-ewwel żewġ trimestri tat-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ kura b'clopidogrel/ASA.

Minhabba li fih ASA, DuoPlavin huwa kontra-indikat waqt it-tielet trimestru tat-tqala.

Clopidogrel:

Billi m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-espożizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala 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:

Doži baxxi (sa 100 mg/kuljum):

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

Doži ta' 100- 500 mg/kuljum:

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

Doži ta' 500 mg/kuljum u iżjed:

L-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandins jista' jaffettwa b'mod hażin it-tqala u/jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu. Tagħrif minn studji epidemoloġiċi jissuġġerixxu li hemm żieda fir-riskju ta' korriment u ta' difett fil-formazzjoni kardijaka u ta' gastrokiżi 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. Ġie muri li fl-annimali l-ghoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Sal-erbgha u ghoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-hames xahar tat-tqala), acetylsalicylic acid m'għandux jingħata sakemm mhux verament bżonnjuż. Jekk acetylsalicylic acid jintuża minn mara li qiegħda ttipprova ssir tqala jew sal-erbgha u ghoxrin ġimgħa ta' amenorreja (il-hames xahar tat-tqala), għandha tintuża l-inqas doża possibbli u għall-inqas żmien possibbli.

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

- il-fetu għal:
 - tossiċità 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-ahhar tat-tqala, għall:
 - possibbiltà li jittawwal iż-żmien ta' kemm jibqa' ġej demm, effett anti-aggreganti li jista' jsehh ukoll f'doži baxxi hafna;
 - inibizzjoni tal-kontrazzjonijiet uterini li twassal li l-hlas jittardja jew idum iżjed

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider uman. Studji fuq il-bhejjem urew li clopidogrel johroġ fil-halib tas-sider. Huwa magħruf li ammonti żgħar ta' ASA jinstabu fil-halib uman. Waqt kura b'DuoPlavin, it-treddigh għandu jitwaqqaf.

Fertilità

B'DuoPlavin m'hemm ebda tagħrif dwar il-fertilità. Studji li saru fl-annimali wrew li clopidogrel ma jikkawżax tibdil fil-fertilità. Mhuwiex magħruf jekk id-doża ta' ASA f'DuoPlavin jaffettwax il-

fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

DuoPlavin m'ghandu 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 ħadu sehem fi studji kliniċi, inklużi iktar minn 30,000 pazjent ikkurati b'clopidogrel flimkien ma' ASA u aktar minn 9,000 pazjent li kienu kkurati għal sena jew iktar. L-effetti avversi klinikament rilevanti li ġew osservati f'erba' studji kbar, l-istudju CAPRIE (studju li qabbel clopidogrel waħdu ma' ASA) u l-istudji CURE, CLARITY u COMMIT (studji li qabblu clopidogrel flimkien ma' ASA ma' ASA waħdu) huma diskussi hawn 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 ġiet irrapportata l-aktar fl-ewwel xahar ta' kura.

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

Fi CURE, ma kienx hemm eċċess ta' fsada maġġuri b'clopidogrel flimkien ma' ASA fis-7 ijiem ta' wara operazzjoni ta' *bypass graft* tal-qalb f'pazjenti li waqqfu t-terapija iktar minn ħamest ijiem qabel l-operazzjoni. F'pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura fil-ħamest ijiem sal-operazzjoni tal-*bypass graft*, ir-rata tal-avveniment kienet 9.6% għal clopidogrel flimkien ma' ASA, u 6.3% għal placebo flimkien ma' ASA.

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

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

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li seħħew b'clopidogrel waħdu, b'ASA waħdu* jew b'clopidogrel flimkien ma' ASA jew matul l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma 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-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, lewkopenija, eosinofilja	Newtropsenja, li tinkludi newtropsenja severa	Purpura Tromboċitopenika Trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), insuffiċjenza tal-mudullun*, anemija aplastika, panċitopenija, biċitopenija*, agranuloċitosi tromboċitopenija severa, emofilja A akkwizita, granuloċitopenija, anemija, anemija emolitika f' pazjenti b'insuffiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi fil-qalb				Sindrome ta' Kounis (angina allergika vasospastika / infart mijokardijaku allergiku) f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal acetylsalicylic acid* jew clopidogrel**
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku*, mard ta' serum barrani, reazzjonijiet tat-tip anafilattiku, reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)*, sindromu awtoimmunitarju tal-insulina, li jista' jwassal għal ipoglicemija severa speċjalment f' pazjenti bis-sottotip HLA DRA4 (aktar frekwenti fil-popolazzjoni Gappuniża)* sintomi allergiċi ta' allergija għall-ikel imorru għall-agħar*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni				Ipoglicemija*, gotta* (ara sezzjoni 4.4)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna,mhux maghruf*
Disturbi psikjatriċi				Alluċinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Emorraġija fil-qurriegħa(ġew irrapportati xi każijiet li kellhom eżitu fatali, speċjalment fl-anzjani), uġiġħ ta' ras,parestiżja, sturdament		Disturbi fit-togħma, agewsja
Disturbi fl-ġhajnejn		Dmija fl-ġhajnejn (konguntivali, okulari, retinali)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	Telf tas-smiġħ* jew żanżin fil-widnejn (tinnitus)*
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ġerħa ta' wara operazzjoni, vaskulite (li tinkludi Henoch-Schönlein purpura*), ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Dmija fil-passaġġ respiratorju (emoptisis, emorraġija fil-pulmun), bronkospażmu, pnemonite interstizjali, pulmonite eosinofilika, edima pulmonarja li mhijiex kardjoġenika wara l-użu kroniku u f'kuntast ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva minħabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, uġiġħ addominali, dispepsja	Ulċera ta' l-istonku u ulċera tad-duodenum, gastrite, rimettar, tqalligħ, stitikezza, gass fl-istonku	Emorraġija minn wara l-peritonew	Emorraġija gastro-intestinali u minn wara l-peritonew b'eżitu fatali, pankreatite. Disturbi gastro-intestinali tan-naħa ta' fuq tal-imsaren (esofaġite, ulċerazzjoni esofaġeali, perforazzjoni,gastrite erosiva, dwodenite erosiva, ulċera/perforazzjoni gastro-dwodenali*, disturbi gastro-intestinali tan-naħa t'isfel tal-

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
				imsaren (ulċeri tal-intestin iż-żgħir [ġegunu u ilju] u l-kbir [kolon u rettu] kolite u perforazzjoni intestinali)*; formazzjoni ta' restrizzjonijiet intestinali li jixbhu d-dijaframma ^a ; sintomi gastrici 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' emorragija u jistgħu jseħħu b' kwalunkwe doża ta' acetylsalicylic acid u kemm f'pazjenti b'sintomi ta' twissija jew mingħajr u kemm f'pazjenti li m'għandhomx passat mediku ta' avvenimenti gastro-intestinali serji*. Kolite (li tinkludi kolite ulċerativa jew limfoċitika), stomatite, pankreatite akuta fil-kuntest ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva minhabba acetylsalicylic acid*.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, ħsara lill-fwied, l-aktar epatoċellulari*, epatite, livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied*, test anormali tal-funzjoni tal-fwied, epatite kronika*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tbengil	Raxx, prurite, dmija fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika tal-epidermis, is-Sindrome ta' Stevens Johnson, eritema multiforme, exanthematous pustulosis akuta u ġeneralizzata (AGEP)), anġjoedima, sindromu ta' sensittività eċċessiva kkawżat mill-medicina,

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
				raxx kkawżat mill-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) (ara sezzjoni 4.4)*, raxx eritematożu jew bil-qoxra, urtikarja, ekżema u lichen planus, eruzzjonijiet fil-ġilda li dejjem isehhu fl-istess post (fixed eruption)*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Gajnikomastja	
Disturbi muskolu-skelettriċi u fit-tessuti konnettivi				Demm fil-muskolu u fl-ġhadam (emartroži), artrite, artralġija, majalġja
Disturbi fil-kliwi 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-ħin biex jieqaf id-dem, jonqos l-ġhadd tan-newtrofili, jonqos l-ġhadd tal-plejtlits		

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

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

^a bl-użu kroniku giet irrappurtata l-marda intestinali tad-dijaframma

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Clopidogrel

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

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

ASA

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

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

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

Doża eċċessiva bit-teħid 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' sseħħ b' doża eċċessiva akuta u kronika ta' acetylsalicylic acid (ara sezzjoni 4.8).

Jekk tittieħed doża li tkun tossika wieħed jkollu jmur l-isptar. B'intossikazzjoni moderata, jista' jsir tentattiv biex jiġi stimulat ir-rimettar; jekk dan ma jirnexxi, għandu jsir tindif tal-istonku. Jiġi 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 ċekkjat il-pH tal-awrina. Għall-intossikazzjoni severa l-aħjar kura hija l-emodjalizi. Għandek tikkura s-sinjali l-oħra tal-intossikazzjoni skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-plejtlets jerġgħu jibdwu jiffunzjonaw b'mod normali b'rata li hija konsistenti mal-bidla fil-plejtlets. L-aggregazzjoni tal-plejtlets li tkun stimolata 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 wħud minnhom huma polimorfiċi jew jistgħu jiġi inibiti minn prodotti mediċinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jistgħu jkollhom inibizzjoni biżżejjed tal-plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

Dożi repetuti ta' 75 mg kuljum ipprova 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, generalment 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 jissuġġerixxi 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 waħda ta' ibuprofen 400 mg ġiet meħuda sa 8 sigħat qabel jew sa 30 minuta wara doża ta' aspirina (81 mg) li taħdem b'mod immedjat, ntweri li kien hemm tnaqqis fl-effett ta' ASA fuq il-produzzjoni ta' thromboxane jew fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Madankollu, il-limitazzjonijiet ta' dan it-tagħrif u l-inċertizzi dwar jekk tagħrif miġbur *ex vivo* jistax jintuza f'sitwazzjoni klinika jindikaw li ma jistgħux isiru konklużjonijiet ċerti dwar l-użu regolari ta' ibuprofen u jidher li mhuwiex probabbli li jkun hemm xi effetti klinikament rilevanti bl-użu okkażjonali ta' ibuprofen (ara sezzjoni 5.1).

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L-istudju CURE kien jinkludi 12,562 pazjent bis-sindromu koronarju akut tas-segment mhux-ST elevat (angina instabbli jew infart 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' iskemija ġdida jew enzimi kardjaċi elevati jew troponin I jew T għall-inqas sa darbtejn il-livell għoli tan-normal. Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel (doża tal-bidu ta' 300 mg u wara 75 mg/jum, N = 6,259) flimkien ma' ASA (75-325 mg darba kuljum) jew ASA waħdu (N = 6,303), (75-325 mg darba kuljum) u terapiji oħra normali. Il-pazjenti kienu kkurati sa sena. F'CURE, 823 pazjent irċevew fl-istess hin terapija ta' antagonista għar-riċettur GPIIb/IIIa. Ngħataw eparini lil iktar minn 90% mill-pazjenti u r-rata relattiva ta' dmija bejn clopidogrel flimkien ma' ASA u ASA waħdu ma' gietx affettwata b'mod sinifikanti bit-terapija ta' eparina li ngħatat fl-istess hin.

In-numru ta' pazjenti li għaddew mill-punt primarju ta' tmien [mewt kardjovaskulari (KV), infart 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 anġioplastija koronarja transluminali 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, rispettivamente. Ghalhekk, wara tliet xhur ta' kura, il-benefiċċju osservat fil-grupp ta' clopidogrel flimkien ma' ASA ma kibirx, filwaqt li kompli r-riskju ta' emorraġija (ara sezzjoni 4.4).

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

In-numri ta' pazjenti li kellhom punt ko-primarju ta' tmiem (mewt KV, IM, puplesija jew iskemija li mhux qed ttrispjond 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-aġina instabbli.

Ir-riżultati f'popolazzjonijiet b'karatteristiċi differenti (eż. aġina instabbli jew MI ta' mewġa mhux Q, minn livelli baxxa sa għolja ta' riskju, dijabete, il-bżonn ta' revaskularizzazzjoni, età, sess, eċċ.) kienu konsistenti mar-riżultati 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 ttrispjond għall-kura). Barra dan, il-profil tas-sigurtà ta' clopidogrel f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti ma qajjemx tħassib partikulari. Ghalhekk, ir-riżultati minn din il-parti sekondarja tas-sett jixbhu lil-riżultati totali ta' l-istudju.

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

Il-prova CLARITY inkludiet 3,491 pazjenti li pprezentaw fi żmien 12-il siegħa mill-bidu ta' infart mijokardjaku b'ST elevat, fejn kien ipplanat li tingħata t-terapija trombolitika. Il-pazjenti rċewew clopidogrel (300 mg bħala d-doża inizjali segwita minn 75 mg /kuljum, $n=1,752$) flimkien ma' ASA jew ASA waħdu ($n=1,739$), (150 sa 325 mg bħala doża inizjali segwita minn 75 sa 162 mg/kuljum), sustanza fibrinolitika u, fejn kien xieraq, eparina. Il-pazjenti kienu segwiti għal 30 jum. Il-punt primarju u aħhari kien il-ġrajja ta' arterja miżduda relatata ma' infart fl-aġjogram qabel ma l-pazjent kien liċenzjat biex joħroġ mill-isptar, jew il-mewt jew MI rikurrenti qabel ma saret l-aġjografija tal-koronarji. Għal dawk il-pazjenti li ma saritilhomx l-aġjografija, l-punt primarju u aħhari kien il-mewt jew infart mijokardjaku rikurrenti mat-8 jum jew meta l-pazjent kien liċenzjat li 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 waħdu laħqu l-punt primarju u aħhari, li jirrapprezentaw tnaqqis assolut ta' 6.7% u 36% ta' tnaqqis probabbli favur clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), relatat prinċipalment għal tnaqqis fis-sadd 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-analiżi tas-sottogrupp **CLARITY PCI** involviet 1,863 pazjent STEMI li kienu għaddejjin minn PCI. Pazjenti li rċewew doża ta' kkargar (LD-loading dose) ta' 300 mg ta' clopidogrel ($n=933$) kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo ($n=930$) (3.6% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 6.2% bi placebo, OR: 0.54; 95% CI: 0.35-0.85; $p=0.008$). Il-pazjenti li rċewew 300 mg LD ta' clopidogrel kellhom tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' mewt kardjovaskulari, MI jew puplesija matul it-30 ġurnata wara PCI meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo (7.5% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 12.0% bi placebo, OR: 0.59; 95% CI: 0.43-0.81; $p=0.001$). Madankollu, dan l-iskop finali

kompost meta evalwat fil-popolazzjoni in ġenerali tal-istudju CLARITY ma kienx statistikament sinifikanti bħala skop finali sekondarju. Ma ġiet osservata ebda differenza sinifikanti fir-rati ta' fsada maġġuri u minuri bejn iż-żewġ trattamenti (2.0% b'trattament minn qabel b'clopidogrel kontra 1.9% bi placebo, $p>0.99$). Ir-riżultati ta' din l-analiżi jsostnu l-użu kmieni ta' doża ta' kkargar ta' clopidogrel f'STEMI u l-istrateġija ta' trattament ta' rutina minn qabel b'clopidogrel f'pazjenti li jkunu għadejjin minn PCI.

L-għamla ta' 2x2 factorial tal-prova COMMIT inkludiet 45,852 pazjent li pprezentaw fi żmien 24 siegħa mill-ħin li bdew is-sintomi ta' suspett ta' MI b'abnormalitajiet fl-ECG sugġestivi t'hekk (jiġifieri ST elevat, ST inniżżel 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 jitletqu mill-isptar. Iż-żewġ punti primarji ta' l-aħħar kienu l-mewt minn kwalunkwe kawża u l-ewwel darba li jiġri infart ieħor, il-puplesija jew il-mewt. Il-grupp studjat inkluda 27.8% nisa, 58.4% pazjenti ≥ 60 sena (26% ≥ 70 sena) u 54.5% tal-pazjenti li rċevew is-sustanzi fibrinolitici.

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

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

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

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

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

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

Tnaqqis fil-qawwa ta' sustanzi inibitorji ta' P2Y₁₂ f'ACS (*acute 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'taġhrif dwar ir-riżultat kliniku.

Il-benefiċċju kliniku pprovdut mill-inibituri aktar potenti ta' P2Y₁₂, ticagrelor u prasugrel, fl-istudji prinċipali tagħhom huwa relatat mat-tnaqqis sinifikanti f'avvenimenti iskemici rikorrenti (li jinkludu trombożi akuta u subakuta minhabba stent (ST- stent thrombosis), infart mijokardijaku (MI myocardial infarction), u vaskularazzjoni urġenti mill-ġdid). Għalkemm il-benefiċċju iskemiku kien konsistenti matul l-ewwel sena kollha, tnaqqis akbar fir-rikorrenza iskemika wara ACS 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 sehhew 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-Plejtliks 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 magħzula biex jaqilbu għal doża fissa ta' aspirina u clopidogrel (tnaqqis fil-qawwa tat-terapija kontra l-plejtliks 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 angina li ma kinitx stabbli (DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa (n=322); DAPT ta' mingħajr tibdil (n=323)). Wara sena sar eżami ta' segwitu fuq 316-il pazjent (98.1%) fil-grupp ta' DAPT ta' tnaqqis fil-qawwa u fuq 318-il pazjent (98.5%) fil-grupp ta' DAPT mingħajr tibdil. Il-medjan għall-eżami ta' segwitu għaž-żewġ gruppi kien ta' 359 ġurnata. Il-karatteristiċi tal-fazzjoni taht studju kienu simili għaž-żewġ gruppi.

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

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

Din il-prova magħmula b'mod arbitrarju u open-label kienet tinkludi 2,610 pazjenti ACS pożittivi għall-bijomarker wara PCI ta' suċċess. B'mod arbitrarju l-pazjenti ntgħažlu biex jirċievu jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Granet 0-14) (n=1306), jew prasugrel 5 jew 10 mg/ġ (Granet 0-7) fejn imbagħad il-qawwa tnaqqset għal clopidogrel 75 mg/ġ (Granet 8-14) (n=1304), flimkien ma' ASA (< 100 mg/ġurnata). F'Ġurnata 14, sar l-ittestjar tal-funzjoni tal-plejtliks (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-plejtliks (HPR - high platelet reactivity). Jekk l-HPR ≥ 46 unità, il-pazjenti reġġu marru lura fuq it-trattament aktar qawwi ta' prasugrel 5 jew 10 mg/ġ għal 11.5 xhur; jekk l-HPR < 46 unità, il-pazjenti komplew fuq clopidogrel 75 mg/ġ għal 11.5 xhur. Għalhekk, il-fergħa tat-tnaqqis fil-qawwa ggwidata

kellha pazjenti fuq jew prasugrel (40%) jew clopidogrel (60%). Il-pazjenti kollha baqgħu fuq l-aspirina u ġew segwiti għal sena.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Clopidogrel:

Assorbiment

Wara doża 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' ċitokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f'metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metaboliżmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. Il-metabolit attiv isir primarjament minn CYP2C19 b'kontribuzzjonijiet minn bosta enzimi CYP oħra li jinkludu CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro* jintrabat b'rata mgħaġġla u irreversibbli mar-riċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

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

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ^{14}C -tikkettat fil-bniedem, bejn wiehded u ieħor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehded u ieħor 46% ħareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali waħda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehded u ieħor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tnehhija tal-metabolit (inattiv) prinċipali ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni waħda u ripetuta.

Farmakoġenetika

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

L-allel CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jikkorrispondu ma' metabolizmu li mhuwiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għal parti l-kbira tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-metabolizzaturi dghajfa Kawkaži (85 %) u Asjatiċi (99%). Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Pazjent li huwa metabolizzatur dghajf ikollu żewġ alleli li mhuwiex funzjonali kif definit hawn fuq. Skont kif ippubblikat, il-frekwenza ta' ġenotipi ta' metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ĉini. 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 dghajf), 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 ġietx stabbilita fi provi kliniċi.

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

L-influenza tal-ġenotip CYP2C19 fuq l-effetti kliniċi f'pazjenti kkurati bi clopidogrel ma ġietx evalwata f'provi prospettivi, *randomised* u kkontrollati. Madankollu, saru numru ta' 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 dghajfa kellhom rata oġhla ta' avvenimenti kardjovaskulari (mewt, infart mijokardjaku u puplesija) jew trombozi minn stent meta mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi.

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Razza

L-inċidenza tal-alleli ta' CYP2C19 li tirriżulta f'metaboliżmu intermedju u dgħajef 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'DuoPlavin jiġi idrolizzat għal salicylic acid bl-ogħla livelli ta' salicylic acid fil-plażma jintlaħqu fi żmien siegħa minn wara li tittiehed id-doża, waqt li f'tit li xejn ma ssib livelli ta' ASA fil-plażma wara 1.5- 3 sigħat mid-doża.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

L-ASA f'DuoPlavin, malajr jiġi idrolizzat fil-plażma għal salicylic acid, b'half-life ta' 0.3 sa 0.4 sigħat għal dożi 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'DuoPlavin għandu half-life fil-plażma ta' kważi sagħtejn. Hemm limitu ta' kemm jista' jiġi metabolizzat salicylic acid u t-tneħħija totali mill-ġisem tonqos meta jogħlew il-konċentrazzjonijiet tas-serum minhabba l-kapaċità limitata tal-fwied li jifforma kemm salicyluric acid u glukuronidu fenoliku. Wara dożi tossiċi (10-20 g), il-half-life fil-plażma jista' jżied għal iktar minn 20 siegħa. F'dożi għolja ta' ASA, l-eliminazzjoni ta' salicylic acid issegwi kinetika tat-tip zero-order (jiġifieri, ir-rata ta' eliminazzjoni hija kostanti fir-rigward tal-konċentrazzjoni fil-plażma), b'half-life apparenti ta' 6 sigħat jew iżjed. L-eskrezzjoni renali tas-sustanza attiva li ma nbidlitx tiddependi mill-pH ta' l-awrina. Hekk kif il-pH ta' l-awrina toghla 'l fuq minn 6.5, it-tneħħija renali ta' salicylate li ma jkunx f'rabta mal-proteini jiżdied minn <5 % sa >80 %. Wara dożi terapewtiċi, l-eskrezzjoni fl-awrini tkun ta' madwar 10% bħala salicylic acid, 75% bħala salicyluric acid, 10% fenoliku- u 5% aċilu-glukuronidi ta' salicylic acid.

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

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

Clopidogrel

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

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

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

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

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

Acetylsalicylic acid

Studji b'doża waħda biss urew li t-tossiċità ta' ASA meta jittiehed mill-halq huwa baxx. Studji ta' tossiċità b'dożi ripetuti wrew li livelli sa 200 mg/kg/jum huma tollerati tajba fil-firien; klieb jidhru li huma iżjed sensitivi, probabilmment 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'jaqşam il-ġenotossiċità jew il-klastoġeniċità. Għalkemm ma sarux studji formali ta' karċinoġeniċità b'ASA, għe muri li ma jinkoraġġix il-formazzjoni ta' tumuri.

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

Għe muri li fl-annimali, l-għoti ta' inibitur tas-sintesi tal-prostaglandins jirriżulta f'żieda f'telf kemm qabel u kemm wara l-implantazzjoni u f'żieda fin-numru ta' mwiet tal-embriju-fetu. Barra minn hekk, żieda fin-numru ta' difetti varji ta' formazzjoni inkluża dik kardjovaskulari għew 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

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita

Kisi

Lactose monohydrate

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Iron oxide isfar (E172)

DuoPlavin 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 Inkompattibbiltajiet

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

DuoPlavin 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.

DuoPlavin 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 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 jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/10/619/001 – Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/002 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/003 – Kaxex ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/004 – Kaxex ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/005 – Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/006 – Kaxex ta' 90 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/007 – Kaxex ta' 100 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/015 – Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum

DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/10/619/008 – Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/009 – Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/010 – Kaxex ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/011 – Kaxex ta' 50 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/012 – Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/013 – Kaxex ta' 90 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum
EU/1/10/619/014 – Kaxex ta' 100 x 1 pillola miksija b'rita f'pakketti ta' folji tal-aluminjum

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010

Data tal-aħħar tigdid: 19 ta' Novembru 2014

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 SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT 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

DuoPlavin 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 TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

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

EU/1/10/619/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/003 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/004 50 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/005 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/006 90 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/007 100 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/015 30 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

DuoPlavin 75 mg/75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJA/ 14, 28 u 84 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

DuoPlavin 75 mg/75 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Sanofi Winthrop Industrie

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

DuoPlavin 75 mg/75 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Sanofi Winthrop Industrie

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

DuoPlavin 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

Aħžen 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-KUMMERĊ

EU/1/10/619/008 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/009 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/010 30 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/011 50 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/012 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/013 90 x 1 pillola miksija b'rita
EU/1/10/619/014 100 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

DuoPlavin 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

DuoPlavin 75 mg/100 mg pillola
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Sanofi Winthrop Industrie

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

DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita
DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita
clopidogrel/acetylsalicylic acid

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu DuoPlavin u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu DuoPlavin

Tihux DuoPlavin:

- jekk inti allergiku/a għal clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku/a għal prodotti oħra msejha prodotti anti-infjammatori li m'humex sterojdi li hafna drabi jintużaw għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' ugiġh u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi.
- jekk għandek kundizzjoni medika li tinkludi l-ażma, tnixxija nażali (l-immieher inizzel) u qarnit fl-immieher (tip ta' tkabbir tal-mukoża ta' l-immieher) kollha flimkien.
- jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qieghda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada ġewwa l-mohħ.
- jekk tbat minn mard sever tal-fwied;
- jekk tbat minn mard sever tal-kliewi.

- jekk qieghda fl-ahhar trimestru tat-tqala

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jekk xi sitwazzjoni msemija hawn taht tghodd ghalik, hu parir tat-tabib tieghek qabel tibda tiehu DuoPlavin:

- jekk tinsab f'riskju ta' emorragija bhal:
 - kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulċera fl-istonku).
 - mard fid-demm li jwassal ghal fsada minn ġewwa (dmija f'xi tessuti, organi jew ġogi ta' ġismek).
 - ferita serja riċenti.
 - operazzjoni riċenti (anki tas-snien).
 - operazzjoni li ser issirlek (anki tas-snien) fis-sebat ijiem li ġejjin.
- jekk kellek xi embolu f'xi arterja tal-moħħ (puplesija iskemika) li seħhet f'dawn l-ahhar sebat ijiem.
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk għandek passat mediku ta' aźma jew ta' reazzjonijiet allergiċi li jinkludu allergija ghal 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-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm ikun baxx).

Waqt li qed/a tiehu DuoPlavin:

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u DuoPlavin

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qieghed tiehu, haadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Xi mediċini oħra jistgħu jiffettwaw l-użu ta' DuoPlavin u vice-versa.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu

- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju li inti jkollok xi fsada bħal:
 - sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem li jittiehdu mill-ħalq, mediċini użati biex iraqqu d-demem,
 - ASA jew mediċina oħra anti-infjammatorja li mhijiex sterojdi, normalment użata biex jiġi ittrattat l-uġiġ u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,,
 - l-eparina jew xi mediċina oħra li tiġi injettata biex tnaqqas il-koagulazzjoni tad-demem,
 - ticlopidine jew sustanzi oħra kontra l-plejtlits,
 - inibitur selettiv tal-ġbir mill-ġdid ta' serotonin (li jinkludi iżda mhux limitat għal fluoxetine jew fluvoxamine), mediċini li ssoltu jintużaw fil-kura tad-dipressjoni,
 - rifampicin (użat fit-trattament ta' infezzjonijiet severi)
- omeprazole jew esomeprazole, mediċini għat-taqlib tal-istonku
- methotrexate, mediċina użata għat-trattament ta' mard sever fil-ġogi (artrite reumatojdi) jew mard fil-ġilda (psoriasis)
- acetazolamide, mediċina użata għat-trattament tal-glawkoma (żieda fil-pressjoni okulari) jew tal-epilessija jew biex iżżid il-fluss tal-awrina,
- probenecid, benzbromarone, jew sulfapyrazone, mediċini użati għat-trattament tal-gotta,
- fluconazole jew voriconazole, mediċini li jitrattaw infezzjonijiet tal-fungu,
- efavirenz jew mediċini oħra antiretrovirali (użati għat-trattament tal-infezzjonijiet mill-HIV),
- valproic acid, valproate jew carbamazepine, mediċini għat-trattament ta' xi forom tal-epilessija,
- it-tliqima kontra l-varicella, mediċina użata biex tippreveni l-ġidri r-riħ jew il-hruq ta' Sant'Antnin, fi żmien 6 ġimgħat minn mindu ħadt DuoPlavin jew jekk għandek infezzjoni attiva ta' ġidri r-riħ jew hruq ta' Sant'Antnin (ara sezzjoni 2 "Tfal u adolexxenti"),
- moclobemide, mediċina għat-trattament tad-dipressjoni,
- repaglinide, mediċina għat-trattament tad-dijabete,
- paclitaxel, mediċina għat-trattament tal-kanċer,
- nicorandil, mediċina għat-trattament ta' wġiġ fis-sider ikkawżat mill-qalb,
- opjodi: waqt li qed/a tircievi trattament b'clopidogrel, għandek tinforma lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata riċetta għal xi opjod (użat għat-trattament ta' wġiġ sever),
- rosuvastatin (użat biex inaqqas il-livell tiegħek ta' kolesteroli).

Għandek twaqqaf kura oħra b'clopidogrel waqt li qed/a tiegħu DuoPlavin.

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 treddiġ

Tiħux DuoPlavin 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 tiegħu DuoPlavin, tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li qiegħda tiegħu DuoPlavin, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek għax mhux rakkomandat li tiegħu DuoPlavin waqt li inti tqila.

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

DuoPlavin 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-medicina.

DuoPlavin fih castor oil idroġenat

Dan jista' jikkawża taqlib tal-istonku jew dijarea

3. Kif għandek tiehu DuoPlavin

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

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

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

Skont il-kundizzjoni tiegħek, it-tabib tiegħek se jgħidlek it-tul ta' żmien li għandek tibqa' tiehu DuoPlavin. Jekk kellek attack tal-qalb, it-tabib għandu jagħmillek riċetta biex tibqa' tiehdu għal mill-inqas erba' ġimgħat. F'kwalunkwe każ, għandek tiehdu sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-riċetta.

Jekk tiehu DuoPlavin aktar milli support:

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

Jekk tinsa tiehu DuoPlavin:

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

Jekk tinsa tiehu DuoPlavin għal aktar minn 12-il siegħa minn mindu teħodha s-soltu, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-ħin tas-soltu. Tihux doża doppja biex tagħmel tajjeb għall-pillola li tkun insejt tiehu.

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

Jekk tieqaf tiehu DuoPlavin :

Twaqqafx il-kura sakemm ma jgħidlek it-tabib tiegħek. Informa lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf jew terġa' tibda l-kura tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

- id-deni, sinjali ta' infezzjoni jew ħafna għeja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demem.
- sinjali ta' mard tal-fwied bħal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-għajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat ma' emoraġġja li tidher taht il-gilda bħala ponot żgħar ħomor u/jew konfużjoni u kemm jekk le (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

- nefha fil-ħalq jew disturbi fil-ġilda bħal raxx u ħakk u nfafet fil-ġilda. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.
- reazzjoni severa li taffettwa l-ġilda, id-demm u l-organi interni (DRESS) (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Il-fsada hija l-izjed effett sekondarju komuni li deher b'DuoPlavin. Din tista' ssehh bħala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil,ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-ġilda), tinfarag, demm fl-urina, dmija fl-istonku jew fl-imsaren. F'numru żgħir ta' każijiet giet irrappurtata fsada fl-ghajn, fir-ras (speċjalment fl-anzjani), fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk id-demm idum aktar mis-soltu biex jieqaf waqt li qed tiehu DuoPlavin

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

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

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

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

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

Uġiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligh, 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):

Suffejra (il-ġilda u/jew l-ghajnejn jisfaru); ħruq fl-istonku u/jew fl-esofagu (gerżuma tal-ikel); uġiġħ addominali sever flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet biex tiehu n-nifs, xi mdaqquet assoċjati mas-soghla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin); nefha fil-ħalq; infafet fil-ġilda; allergija tal-ġilda; uġiġħ fil-ħalq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demm; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ 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, mard dijaframatiku tal-imsaren (tidjiq tal-passaġġ intestinali) li jista' jikkawża sintomi bħal nefha fl-addome, skonfort addominali, demm fl-ippurgar, żanzin fil-widnejn, telf tas-smiġħ, reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva għall-gharrieda, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja b'uġiġħ fis-sider jew fiż-żaq, mard tal-kliewi, livell baxx ta' zokkor fid-demm, gotta (kundizzjoni fejn ikun hemm uġiġħ u infjammazzjoni fil-ġogi minhabba l-kristalli tal-aċidu uriku) u jsiru aktar serji l-allergiji għall-ikel, forma partikulari ta' anemija (l-ghadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm ikun baxx) (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet"), nefha. Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi, ikkonsulta ma' tabib minnufih.

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 imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen DuoPlavin

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 taħt 25°C

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih DuoPlavin

DuoPlavin 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 'DuoPlavin fih castor oil idroġenat'), stearic acid u silica anidrat kollojdali
- Fil-kisi tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 'DuoPlavin fih il-lactose'), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide isfar (E172)
- Sustanza li tagħti l-lostru: carnauba wax

DuoPlavin 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 'DuoPlavin fih castor oil idroġenat'), stearic acid u silica anidrat kollojdali
- Fil-kisi tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 'DuoPlavin fih il-lactose'), hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518), iron oxide aħmar (E172)
- Sustanza li tagħti l-lostru: carnauba wax

Kif jidher DuoPlavin u l-kontenut tal-pakkett

DuoPlavin 75 mg/75 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) ta' DuoPlavin 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. DuoPlavin 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 ta' doża waħda kollha tal-aluminju.

DuoPlavin 75 mg/100 mg pilloli miksijin b'rita

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) ta' DuoPlavin 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. DuoPlavin issibu f'kaxex tal-kartun li fihom:

- 14, 28 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 ta' doża waħda kollha tal-aluminju.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi 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 S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
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 Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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/>