

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bħala besilate).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 3.80 mg ta' castor oil idrogenat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, bojod sa bojod jagħtu fil-griz, qishom irħam, tondi u bikonvessi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Clopidogrel huwa indikat fl-adulti għall-prevenzjoni ta' avvenimenti aterotrombotiċi f':

Pazjenti li għandhom infart mijokardijaku (minn ftit jiem sa inqas minn 35 jum), puplesija iskemika (minn 7 ijiem sa inqas minn 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali.

Għal aktar informazzjoni jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

- Adulti u anzjani
Clopidogrel għandu jingħata darba kuljum bħala doża ta' 75 mg.

Jekk tintesa doża:

- F'anqas minn 12-il siegħa mill-hin li normalment tittiehed: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża mill-ewwel imbagħad jiehdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- Għal aktar minn 12-il siegħa: il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu u m'għandhomx jiehdu doża doppja.

Popolazzjoni pedjatrika

Clopidogrel m'għandux jintuza fit-tfal minħabba kwistjonijiet ta' effikaċja. (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

L-esperjenza terapewtika hija limitata f'pazjenti b'mard epatiku moderat li jista' jkollhom dijatezi emorraġika (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 2 jew fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment epatiku sever.

Dmija qawwija patoloġika bħal f'ulċera peptika jew emorragija fil-kranju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi tad-dmija u ematoloġiċi

Minhabba r-riskju tad-dmija u reazzjonijiet avversi ematoloġiċi, kull meta jkun hemm sintomi kliniċi waqt il-kura li jindikaw dmija għandhom jiġu stabbiliti mal-ewwel l-għadd taċ-ċelluli tad-demmu u/jew ittestjar iehor xieraq (ara sezzjoni 4.8). Bħal fil-każ ta' sustanzi oħra kontra l-plejtlets, clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jista' jkollhom riskju ta' iktar dmija minn trawma, operazzjoni jew kundizzjonijiet patoloġiċi oħra u pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kura b'ASA, heparin, inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa jew mediċini kontra l-infjammazzjoni li m'humiex steroidi (NSAIDs) li jinkludu l-inibituri ta' Cox-2. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati b'attenzjoni għal kull sinjal ta' dmija inkluz dmija mohbija, speċjalment waqt l-ewwel ġimgħat tal-kura u/jew wara proċeduri kardijaci invazivi jew operazzjoni. Mhux rakkomandat l-użu ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-coagulazzjoni tad-demmu li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija. (ara sezzjoni 4.5).

Jekk pazjent jagħzel li jkollu operazzjoni u l-effett kontra l-plejtlits huwa temporanjament mhux mixtieq, clopidogrel m'għandux jibqa' jingħata 7 ijiem qabel l-operazzjoni. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tobba u d-dentisti li qegħdin jiehdu clopidogrel qabel ma tiġi ppjanata xi operazzjoni u qabel ma jittiehed xi prodott mediċinali ġdid. Clopidogrel itaww al iż-żmien tad-dmija u għand jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom feriti b'tendenza li jnixxu d-demmu (speċjalment daww gastro-intestinali u fl-għajnejn).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li meta jiehdu clopidogrel id-dmija tista' ddum iktar mis-soltu biex tieqaf, u li għandhom jirrapurataw dmija li mhix normali (kemm fis-sit kif ukoll fit-tul ta' żmien) lit-tabib tagħhom.

Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP)

Ġiet irrapurtata Purpura Trombotika Tromboċitopenika (TTP) b'mod rari hafna wara l-użu ta' clopidogrel, xi kultant wara espożizzjoni qasira. Din hi karatterizzata bi tromboċitopenja u anemija emolitika mikroangjopatika marbuta ma' sitwazzjonijiet newroloġiċi jew kliwi li ma jahdmux b'mod normali jew deni. TTP hija kondizzjoni li tista' tkun fatali u li għandha bżonn kura mal-ewwel, inkluz il-plażmaferezi.

Puplesija iskemika reċenti

Minhabba n-nuqqas ta' tagħrif, clopidogrel ma jistgħax jiġi rakkomandat waqt l-ewwel 7 ijiem wara puplesija iskemika akuta.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Farmakoġenetika: F'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C19, clopidogrel fid-dożi rakkomandati, 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 tal-prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' din l-enzima jwasslu għal tnaqqis fil-livell tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwjin jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġu skoragġut (ara sezzjoni 4.5 għal lista ta' inibituri ta' CYP2C19, ara wkoll sezzjoni 5.2).

Reazzjoni allergika għal sustanzi simili

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal passat mediku ta' sensitività eċċessiva għal thienopyridine ieħor (bħal ticlopidine, prasugrel) peress li għet irrapportata reazzjoni allergika li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li kellhom qabel sensitività eċċessiva għal thienopyridines oħra għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali ta' sensitività eċċessiva għal clopidogrel waqt it-trattament.

Indeboliment renali

L-esperjenza terapewtika bi clopidogrel f'pazjenti b'indeboliment fil-kliwi hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

L-esperjenza f'pazjenti b'mard moderat fil-fwied li jista' jkollhom dijatesi qed inixxu d-demm hija limitata. Għalhekk clopidogrel għandu jintuża b'kawtela ma' din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Sustanzi mhux attivi

Clopidogrel ratiopharm fih castor oil idroġenat li jista' jikkawża taqlib ta' l-istonku u dijarrea.

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

Sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq: mhix rakkomandata l-amministrazzjoni ta' clopidogrel flimkien ma' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittiehdu mill-halq billi dan jista' jkattar l-intensità tad-dmija (ara sezzjoni 4.4). Għalkemm l-ghoti ta' clopidogrel 75 mg/jum ma mmodifikax il-farmakokinetika ta' S-warfarin jew il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) f'pazjenti li rċevew terapija għat-tul ta' warfarin, l-ghoti flimkien ta' clopidogrel ma' warfarin iżid ir-riskju ta' fsada minhabba effetti indipendenti fuq l-emostasi.

Inibituri ta' Glycoprotein IIb/IIIa: clopidogrel għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu l-inibituri ta' glycoprotein IIb/IIIa flimkien mal-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA ma biddilx l-inibizzjoni medjata permezz ta' clopidogrel ta' l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta minn ADP, imma clopidogrel saħħah l-effett ta' ASA fuq l-aggregazzjoni ta' plejtlets indotta mil-collagen. Madankollu, it-tehid flimkien ta' 500 mg ta' ASA darbtejn kuljum għal jum wiehed ma kabbarx b'mod sinifikanti t-titwil tal-hin tad-dmija li seħħ minhabba clopidogrel. Huwa possibbli li jkun hemm interazzjoni farmakodinamika bejn clopidogrel u acetylsalicylic acid, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Heparin: fi studju kliniku li sar f'persuni f'saħħithom, ma kienx hemm bżonn bidla fid-doża minhabba clopidogrel, l-anqas ma dan biddel l-effett ta' heparin fuq il-koagulazzjoni. It-tehid flimkien ma' heparin 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 heparin, li jista' jwassal għal riskju ikbar ta' dmija. Għalhekk, l-użu flimkien għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Trombolitiċi: is-sigurta' tat-tehid flimkien ta' clopidogrel, sustanzi trombolitiċi speċifiċi għall-fibrina jew li m'humiex u heparins għet eżaminata f'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku akut. L-inċidenza tad-dmija klinikament sinifikanti kienet simili għal dik osservata meta sustanzi trombolitiċi u heparin jingħataw flimkien ma' ASA (ara sezzjoni 4.8).

NSAIDs: fi studju kliniku li sar b'voluntiera f'saħħithom l-ghoti ta' clopidogrel u naproxen flimkien ziedet id-dmija mohbija gastro-intestinali. Madankollu, minhabba li ma sarux studji dwar l-interazzjoni ma' NSAIDs oħra bħalissa mhux ċar jekk hemmx riskju ta' zieda fid-dmija gastro-intestinali ma' NSAIDs kollha. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta NSAIDs u clopidogrel jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Terapija oħra meħuda fl-istess hin:

Billi clopidogrel sa ċertu punt jiġi metabolizzat għall-metabolit attiv tiegħu minn CYP2C19, l-użu tal-prodotti mediċinali li jimpedixxu l-attività ta' dan l-enzim huma mistennija li jirriżultaw f'livelli mnaqqsa tal-metabolit attiv ta' clopidogrel. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni hija incerta. Bħala prekawzjoni, l-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C19 għandu jiġi skoragġut (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

Inibituri tal-Pompa Protonika (PPI):

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali oħrajn: Saru numru ta' studji kliniċi oħra bi clopidogrel u prodotti mediċinali oħra li ngħataw flimkien biex tiġi investigata l-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. Barra minn hekk, l-attività farmakodinamika ta' clopidogrel ma' gietx influwenzata b' mod sinifikanti mit-teħid flimkien ma' phenobarbital, jew oestrogen.

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

Tagħrif mill-istudju CAPRIE jindika li phenytoin u tolbutamide li jiġu mmetabolizzati minn CYP2C9 jistgħu jiġu amministrati b' sigurta' flimkien ma' clopidogrel.

Apparti mill-informazzjoni dwar l-interazzjoni ta' prodotti mediċinali speċifiċi kif spjegat qabel, ma' sarux studji dwar l-interazzjoni ta' clopidogrel ma' xi prodotti mediċinali li s-soltu jingħataw lill-pazjenti li jkollhom mard tat-trombozi ta' l-arterji. Madankollu, pazjenti li dahlu fi studji kliniċi bi clopidogrel ngħataw varjeta' ta' prodotti mediċinali fl-istess hin u dawn kienu jinkludu dijuretici, beta blockers ACEI, antagonisti tal-kalċju, sustanzi li jbaxxu l-kolesterol, vasodilataturi koronarji, sustanzi kontra d-dijabete (inkluża l-insulina), sustanzi antiepilettiċi, u antagonisti GPIIb/IIIa mingħajr ma' kien hemm evidenza ta' interazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Tqala

Billi m'hemmx taghrif kliniku dwar l-espozizzjoni għal clopidogrel waqt it-tqala, ahjar li bhala prekawzjoni ma jsirx użu ta' clopidogrel waqt it-tqala.

Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' lembriju/fetu, h̄las jew żvilupp wara t-twelid (ara 5.3).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Treddigh

Mhux maghruf jekk clopidogrel jiġix mill-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali urew li clopidogrel johroġ mill-halib tas-sider tal-bniedem. Bhala miżura ta' prekawzjoni, id-treddigh m'għandux jitkompla waqt il-kura b'clopidogrel.

Fertilità

Studji fl-annimali ma wrewx li clopidogrel għandu xi effett fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Clopidogrel ġie evalwat għas-sigurtà għal sena jew iktar. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti li ntwerew fl-istudju CAPRIE huma diskussi hawn taht. In ġenerali, clopidogrel 75 mg/jum kien jikkompara ma' ASA 325 mg/jum f'CAPRIE irrispettivament mill-età, sess u razza. Minbarra l-esperjenza ta' l-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ġew ukoll irrapportati b'mod spontanju.

Il-fsada hija r-reazzjoni l-aktar komuni li ġiet irrapportata kemm fl-istudji kliniċi kif ukoll wara li lprodott tpoġġa fis-suq fejn l-aktar li ġiet irrapportata kienet fl-ewwel xahar tal-kura.

F'CAPRIE, f'pazjenti li nġhataw jew clopidogrel jew ASA, l-inċidenza totali ta' kull tip ta' fsada kienet ta' 9.3 %. L-inċidenza ta' kazi severi kienet simili għal clopidogrel u simili għal ASA.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi ohra li sehew jew waqt l-istudji kliniċi jew li ġew irrapportati b'mod spontanju huma mnizzlin fit-tabella hawn taht. Il-frekwenza tagħhom hija definita skond dawn ilkonvenzjonijiet: 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 hafna ($< 1/10,000$), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sistema tal-klassifika ta' l-organi, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenja, lewkopenja, eosinofilja	Newtropsenja, inkluza newtropsenja severa	Purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) (ara sezzjoni 4.4), anemija aplastika, panċitopenja, agranuloċitosi, tromboċitopenja severa, granuloċitopenja, anemija
Disturbi fis-sistema immuni				Mard minn seru barrani, reazzjonijiet anafilattiċi. Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li hija komuni għat-tipi differenti ta' thienopyridines (bħal ticlopidine, prasugrel) (ara sezzjoni 4.4)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux magħruf*
Disturbi psikjatriċi				Allucinazzjonijiet, konfużjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Fsada intrakranjali (ġew irrapportati xi każijiet b'eżitu fatali), uġigh ta' ras, parestiżja, sturdament		Tibdilit fit-toghma
Disturbi fl-ġhajnejn		Fsada fl-ġhajn (tal-konguntiva, okulari, tar-retina)		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertigo	
Disturbi vaskulari	Ematoma			Emorraġija serja, emorraġija ta' ferita minn operazzjoni, vaskulite, pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Epistassi			Fsada fil-passaġġ respiratorju (emoptisi, emorraġija fil-pulmun), bronkospazmu, pulmonite interstizjali
Disturbi gastro-intestinali	Emorraġija gastrointestinali, dijarea, uġigh addominali, dispepsja	Ulċera gastrika u ulċera dwo-denali, gastrite, rimettar, tqalligh, stitikezza, gas flistonku	Emorraġija tar-retroperitonew	Emorraġija gastrointestinali u tarretroperitonew b'eżitu fatali, pankreatite, kolite (inklużi kolite ulċerattiva jew limfoċitika), stomatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite, test tal-funzjoni tal-fwied anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Tbengil	Raxx, hakk, fsada fil-ġilda (purpura)		Dermatite bulloża (nekrolizi tossika ta' l-epidermide, Sindromu ta' Stevens Johnson, eritema multiforme), anġjoedima, sindromu ta' sensitività eċċessiva kkawżat mill-medicina, raxx kkawżat mill-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS), raxx eritematika, urtikarja, ekżema, lichen planus
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi				Fsada muskolu-skeltrali (emartrozi), artrite, artralġja, majalġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurja		Glomerulonefrite, zieda tal-kreatinina fid-demmi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Rari hafna, mhux maghruf*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Fsada fis-sit tat-titqib			Deni
Investigazzjonijiet		Id-demm idum iżjed biex jikkoagula, l-ghadd tannewtrofli jonqos, l-ghadd talplejtlits jonqos		

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: inibituri ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlets eskl. heparin, Kodiċi ATC: B01AC-04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clopidogrel huwa pro-medicina, b'metabolit minnhom ikun inibitur tal-aggregazzjoni tal-plejtlits. Sabiex jipproduċi l-metabolit attiv li jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits, clopidogrel irid jiġi mmetabolizzat mill-enzimi CYP450. Il-metabolit attiv ta' clopidogrel jimpedixxi b'mod selettiv l-irbit ta' adenosine diphosphate (ADP) mar-riċettur tal-plejtlits P2Y₁₂ u l-attivazzjoni suċċessiva tal-kumpless ta' glikoproteina GPIIb/IIIa bl-intervent ta' ADP, u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits. Minhabba l-irbit irrevesibbli, il-plejtlits esposti jkunu affettwati għall-bqija tal-hajja tagħhom (madwar 7-10 ijiem) u l-irkuprar tal-funzjoni normali tal-plejtlits isehh b'rata konsistenti mal-produzzjoni ta' plejtlits. L-aggregazzjoni tal-plejtlits stimolata minn agonisti oħra barra ADP tiġi impedita wkoll permezz ta' mblukkar tal-amplifikazzjoni tal-attivazzjoni ta' plejtlits minn ADP mehlu.

Billi l-metabolit attiv jiġi fformat minn enzimi CYP450, li whud minnhom huma polimorfici jew suġġetti għall-inibizzjoni minn prodotti medicinali oħra, mhux il-pazjenti kollha jkollhom inibizzjoni adegwata ta' plejtlits.

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Infart mijokardijaku reċenti (MI), puplesija reċenti jew mard periferali stabbilit ta' l-arterji

L-istudju CAPRIE kien jinkludi 19,185 pazjent bi trombozi fil-vini li ntweriet permezz ta' infart mijokardijaku reċenti (<35 jum), puplesija iskemika reċenti (bejn 7 ijiem u 6 xhur) jew mard stabbilit ta' l-arterji periferali (PAD). Il-pazjenti kienu *randomised* għal clopidogrel 75 mg/jum jew ASA 325 mg/jum, u ġew osservati għal bejn sena u 3 snin. Fis-sottogrupp ta' l-infart mijokardijaku, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti ngħataw ASA għall-ewwel jiem wara infart mijokardijaku akut.

Clopidogrel naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' avvenimenti iskemici godda (infart mijokardijaku ta' l-aħhar kombinat, puplesija iskemika u mewt vaskulari) meta mqabbel ma' ASA. Fl-analiżi ta' l-intenzjoni tal-kura, ġew osservati 939 avveniment fil-grupp ta' clopidogrel u 1,020 avveniment b'ASA (tnaqqis tar-riskju relattiv (RRR) ta' 8.7 %, [95 % CI: minn 0.2 għal 16.4]; p=0.045), li jikkorrispondi, għal kull 1,000 pazjent ttrattati għal sentejn, ma' 10 [CI: minn 0 sa 20] pazjenti oħra li

evitaw avveniment iskemiku ġdid. L-analiżi tal-mortalità totali bħala punt sekondarju ta' tmiem m'uriex xi differenza sinifikanti bejn clopidogrel (5.8 %) u ASA (6.0 %).

F'analizi tas-sottogrupp permezz ta' kondizzjoni kwalifikanti (infart mijokardijaku, puplesija iskemika, u PAD) il-benefiċċju jidher li kien l-ikbar (b'relevanza statistika ta' $p=0.003$) f'pazjenti li ddaħhlu minhabba PAD (speċjalment dawk li kellhom ukoll storja medika ta' infart mijokardijaku) (RRR = 23.7 %; CI: minn 8.9 sa 36.2) u inqas (mhux differenti b'mod sinifikanti minn ASA) f'pazjenti b'puplesija (RRR = 7.3 %; CI: minn -5.7 sa 18.7 [$p=0.258$]). F'pazjenti li ddaħhlu fil-prova minhabba infart mijokardijaku reċenti biss, clopidogrel kien numerikament inqas, imma mhux statistikament differenti minn ASA. (RRR = -4.0 %; CI: minn -22.5 sa 11.7 [$p=0.639$]). Barra minn hekk, l-analiżi tassottogrupp skond l-età ssuġġeriet li l-benefiċċju ta' clopidogrel għal pazjenti li kellhom iktar minn 75 sena kien inqas minn dak osservat f'pazjenti ≤ 75 sena.

Billi l-prova CAPRIE ma kellhiex is-saħħa li tevalwa l-effikaċja ta' sottogruppi individwali, mhux ċar jekk id-differenzi fit-tnaqqis relattiv fir-riskju bejn kondizzjonijiet kwalifikanti differenti humex vera jew kumbinazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

F'studju b'dożi li jibqgħu joghlew u li sar f'86 tarbija tat-twelid jew tfal ċkejknin sa 24 xahar ta' età f'riskju ta' trombozi (PICOLO), clopidogrel ġie evalwat f'dożi konsekuttivi ta' 0.01, 0.1 u 0.2 mg/kg fit-trabi tat-twelid u fit-tfal ċkejknin u 0.15 mg/kg fit-trabi tat-twelid biss. B'doża ta' 0.2 mg/kg kien hemm medja perċentwali ta' inibizzjoni ta' 49.3% (5 μM ta' aggregazzjoni tal-platelets ikkaġunat mill-ADP) li huwa simili għal dak ta' adulti li jiehdu 75 mg/gurnata ta' Plavix.

F'studju magħmul b'mod arbitrarju, b'grupp parallel u *double-blind* (CLARINET), 906 pazjenti pedjatriċi (trabi tat-twelid u tfal ċkejknin) b'mard tal-qalb kongenitali ċjanotiku u meġġuna b'devjazzjoni kirurġika ta' arterja sistemika għal dik pulmonarja, ġew mogħtija b'mod arbitrarju clopidogrel 0.2 mg/kg ($n=467$) jew placebo ($n=439$) flimkien ma' terapija konkomitanti ta' rutina sakemm kien hemm il-bżonn ta' kirurġija tat-tieni fażi. Iż-żmien medju bejn id-devjazzjoni kirurġika ta' għajjuna u l-ewwel għotja tal-prodott mediċinali taht studju kien ta' 20 gurnata. Madwar 88 % tal-pazjenti rċevew fl-istess hin ASA (b'varjazzjoni minn 1 sa 23 mg/kg/jum). Ma kien hemm ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi fil-varjetà ta' riżultati finali primarji ta' mewt, trombozi tad-devjazzjoni kirurġika jew intervent tat-tip kardijaku sa qabel l-età ta' 120 gurnata wara avveniment li kien ikkunsidrat ta' natura trombotika (89 [19.1%] għall-grupp ta' clopidogrel u 90 [20.5%] għall-grupp tal-placebo) (ara sezzjoni 4.2). Fiż-żewġ gruppi ta' clopidogrel u placebo, il-fsada kienet l-aktar reazzjoni avversa li giet irrapportata b'mod frekwenti; madankollu ma kien hemm ebda differenza bejn iż-żewġ gruppi fir-rata ta' fsada. Bħala tkompli tal-istudju biex tiġi studjata s-sigurtà fit-tul, 26 pazjent li kellhom età ta' sena u bid-devjazzjoni kirurġika għada f'postha, irċevew clopidogrel sa 18-il xahar ta' età. Ma dehrux kwistjonijiet godda ta' sigurtà f'dan l-istudju ta' tkompli fit-tul.

L-istudji CLARINET u PICOLO saru bl-użu ta' soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel. F'studju ta' bijodisponibbiltà relattiva fl-adulti, intwera li fis-soluzzjoni kostitwita ta' clopidogrel, il-metabolit prinċipali ta' ċirkolazzjoni (inattiv) għandu firxa simili u rata ta' assorbiment fl-aktar għolja meta mqabbel mal-pillola awtorizzata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara doża orali waħda u ripetuta ta' 75 mg kuljum, clopidogrel kien assorbit b'rata mgħaġġla. Il-livell medju fil-plazma ta' clopidogrel mhux mibdul (bejn wiehed u iehor 2.2-2.5ng/ml) wara doża orali waħda ta' 75 mg) seħhew bejn wiehed u iehor 45 minuta wara d-dożaġġ. L-assorbiment huwa mill-inqas ta' 50%, skond l-eskrezzjoni fl-urina ta' metaboliti ta' clopidogrel.

Distribuzzjoni

Clopidogrel u l-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti jintrabtu b' mod reversibbli *in vitro* mal-proteini umani tal-plażma (98% u 94% rispettivament). L-irbit mhux saturabbli *in vitro* 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: wahda bl-intervent ta' esterases u li twassal għall-idrolizi fid-derivattiv inattiv tiegħu carboxylic acid (85% tal-metaboliti fiċ-ċirkulazzjoni), u wahda bl-intervent ta' ċitokromi P450 multipli. Clopidogrel jiġi mmetabolizzat l-ewwel f' metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel. Metabolizmu suċċessiv tal-metabolit intermedjarju 2-oxo-clopidogrel iwassal għall-formazzjoni tal-metabolit attiv, derivattiv thiol ta' clopidogrel. *In vitro*, din is-sensjela ta' reazzjonijiet metabolici ssehh bl-intervent ta' CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 u CYP2B6. Il-metabolit thiol attiv li ġie iżolat *in vitro*, jintrabat b' rata mgħaġġla u irreversibbli marriċetturi tal-plejtlits u b'hekk jimpedixxi l-aggregazzjoni tal-plejtlits.

C_{max} tal-metabolit attiv huwa d-doppju wara doża qawwija inizjali wahda ta' 300 mg clopidogrel kif ukoll wara erbat ijiem ta' doża ta' manteniment ta' 75 mg. C_{max} isehh madwar 30 sa 60 minuta wara doża.

Eliminazzjoni

Wara doża orali ta' clopidogrel ¹⁴C-tikkettat fil-bniedem, bejn wiehed u iehor 50% kien mneħhi fl-urina u bejn wiehed u iehor 46% hareġ fl-ippurgar fl-intervall ta' 120 siegħa wara d-dożaġġ. Wara doża orali wahda ta' 75mg, clopidogrel għandu l-*half-life* bejn wiehed u iehor ta' 6 sigħat. Il-*half-life* tat-tneħhija tal-metabolit prinċipali (inattiv) ċirkolanti kien 8 sigħat wara amministrazzjoni wahda u ripetuta.

Farmakogenetika

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

L-allele CYP2C19*1 jikkorrispondi ma' metabolizmu kompletament funzjonali filwaqt li l-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 mhumiex funzjonali. L-alleli CYP2C19*2 u CYP2C19*3 jgħoddu għall-maġġoranza tal-alleli b'funzjoni mnaqqsa fil-Kawkasi u 99% f' metabolizzaturi dghajfa Asjatici. Alleli oħra assoċjati ma' metabolizmu assenti jew imnaqqas huma anqas frekwenti u jinkludu CYP2C19*4, *5, *6, *7, u *8. Persuna li hija metabolizzatur dghajf ikollha żewġ alleli b' telf tal-funzjoni kif definit hawn fuq. Frekwenzi ppubblikati għall-ġenotipi ta' metabolizzaturi dghajfa ta' CYP2C19 huma madwar 2% għall-Kawkasi, 4% għas-Suwed u 14% għaċ-Ċinizi. Testijiet li jidentifikaw il-ġenotip ta' CYP2C19 f' pazjent huma disponibbli.

Studju tat-tip *crossover* f' 40 suġġett f' saħtu, 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 klinici.

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali

Wara dożi ripetuti ta' 75 mg ta' clopidogrel kuljum, f' persuni b' mard sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina minn 5 sa 15 ml/min), l-inibizzjoni ta' l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotti minn ADP kien iktar baxx (25%) minn dak osservat f' persuni f' saħħithom, madankollu it-titwil fil-hin tad-dmija kien simili għal dak osservat f' persuni f' 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 tal-aggregazzjoni tal-plejtlits kawża tal-ADP kien simili għal dak osservat f' suġġetti b' saħħithom. Il-medja taż-zieda fil-hin ta' fsada kien ukoll simili għaž-żewġ gruppi.

Razza

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

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

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

F'dozi għolja hafna, għiet irrapurtata tollerabilità baxxa fiz-zaqq (gastrite, erożjonijiet gastrici u/jew rimettar) ta' clopidogrel fil-firien u l-babwini.

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

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

Clopidogrel ma ntwera li kellu l-ebda effett fuq il-fertilita' tal-firien irġiel u nisa u ma kellux effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva la fil-firien u lanqas fil-fniek. Meta clopidogrel ngħata lill-firien li kienu qed ireddgħu, dan ikkawża dewmien żgħir fl-iżvilupp tat-trabi. Saru studji farmakokinetici speċifiċi bi clopidogrel radjutikkettat li wrew li s-sustanza originali jew il-metaboliti tagħha jhorgu fil-halib. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi effett dirett (ftit tossiċita'), jew effett indirett (ma jintieghemx tajjeb).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Macrogol 6000
Cellulose, microcrystalline (E460)
Crospovidone type A
Castor oil, hydrogenated

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Folji Alu/Alu li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola miksija b'rita, ippakkjati f'kaxxi tal-kartun.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema <u għal immaniġġar ieħor>

L-ebda htigijiet speċjali

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/09/554/001 - Kaxex ta' 14-il pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/002 - Kaxex ta' 28 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/003 - Kaxex ta' 30 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/004 - Kaxex ta' 50x1 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/005 - Kaxex ta' 84 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/006 - Kaxex ta' 90 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/007 - Kaxex ta' 100 pillola miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum
EU/1/09/554/008 - Kaxex ta' 7 pilloli miksija b'rita fil-folji kollha kemm huma ta' l-aluminjum

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

28 ta' Settembru, 2009

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

Sistema ta' farmakovigilanza

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq irid jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, ipprezentata f'Modulu 1.8.1. ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, tkun implimentata u taħdem qabel u waqt li l-prodott jibda jinbiegħ.

Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Fiz-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-prezentazzjoni ta' rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott jekk il-prodott huwa inkluż 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-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli.

L-applikazzjoni hi bbażata fuq prodott mediċinali ta' referenza li għalih ma kienu identifikati l-ebda problemi tas-sigurtà li jehniegu attivitajiet addizzjonali li jimminimizzaw ir-riskju.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pillola miksija b'rita
Clopidogrel

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' clopidogrel (bhala besilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll castor oil idrogenat. Ara l-fuljett fil-pakkett ghal aktar taghrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umditja'.

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

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

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/09/554/001	14 pilloli
EU/1/09/554/002	28 pilloli
EU/1/09/554/003	30 pilloli
EU/1/09/554/004	50 pilloli
EU/1/09/554/005	84 pilloli
EU/1/09/554/006	90 pilloli
EU/1/09/554/007	100 pilloli
EU/1/09/554/008	7 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita
Clopidogrel

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

Archie Samuel s.r.o.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHERIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Clopidogrel ratiopharm 75 mg pilloli miksija b'rita Clopidogrel

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Clopidogrel ratiopharm u għalxiex jintuża

Clopidogrel ratiopharm fih is-sustanza attiva Clopidogrel li tiffirma parti minn grupp ta' medicini msejja prodotti medicinali ta' antiplejtlets. Plejtlets (hekk imsejja tromboċiti) huma partijiet żgħar hafna, li jingemgħu flimkien waqt li jkun qed jagħqad id-demem. Il-prodotti medicinali ta' kontra l-plejtlets jilqgħu għal dan u jnaqqsu l-possibilitajiet li jiffurmaw emboli tad-demem (proċess imsejjah trombozi).

Clopidogrel ratiopharm jittiehed mill-adulti biex inaqqas ir-riskju li emboli tad-demem (trombi) jiffurmaw fl-arterji mwebbsin (arterji), proċess imsejjah aterotrombosi, li jista' jwassal għal konsegwenzi aterotrombotiċi (bħal puplesija, attakk tal-qalb, jew mewt).

Inghatajt Clopidogrel ratiopharm biex inaqqas ir-riskju ta' emboli tad-demem u l-konsegwenzi severi tagħhom għaliex:

- Għandek kundizzjoni fejn l-arterji tiegħek qegħdin jibbiesu (magħrufa wkoll bħala aterosklerozi), u
- Kellek attakk tal-qalb, puplesija jew kundizzjoni magħrufa bħala mard periferali arterjali (disturb fil-fluss tad-demem fid-dirgħajn jew riglejn ikkawżat minn okkluzjonijiet vaskulari)

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Clopidogrel ratiopharm

Tihux Clopidogrel ratiopharm:

Jekk inti allergiku għal clopidogrel jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6);

Jekk tbat minn kundizzjoni medika li fil-preżent qieghda tikkawża fsada, bħal ulċera fl-istonku jew fsada gewwa l-mohh;

Jekk tbat minn mard sever tal-fwied.

Jekk taħseb li xi wahda minn dawn tghodd għalik, jew jekk għandek xi dubju, hu parir tat-tabib tiegħek qabel tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm:

jekk tinsab f'riskju ta' fsada bhal:

- kundizzjoni medika li tpoġġik f'riskju ta' fsada interna (bhal ulċera fl-istonku)
- mard fid-demmm li jwassal ghal fsada interna (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 fl-ahhar sebat ijiem kellek ċappa ta' demm f'arterja f'mohhok (puplesija iskemika)
- jekk tbatu minn mard tal-kliewi jew tal-fwied.
- jekk kellek xi allergija jew reazzjoni ghal kwalunkwe medċina użata fil-kura tal-marda tieghek.

Waqt li qiegħed/qiegħda tiehu Clopidogrel ratiopharm:

Għandek tghid lit-tabib tieghek jekk għandek xi operazzjoni ppjanata (anki tas-snien).

Għandek ukoll tghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tiżviluppa kundizzjoni medika (magħrufa wkoll bhal Purpura Trombotika Tromboċitopenika jew TTP) li tinkludi deni u tbenġil taht il-ġilda li jidher bhal tikek homor irqaq, flimkien ma' jew minghajr għeja kbira mhux spjegata, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn (suffejra) (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Jekk taqta' x'imkien jew twegġa', id-demmm jista' jdum aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medċina tieghek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-capep tad-demmm. Għal qtugħ u feriti zghar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għax tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmm li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tieghek minnufih (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

It-tabib tieghek jista' jordnalek testijiet tad-demmm.

Tfal

Taghtix din il-medċina lit-tfal għax ma taħdimx.

Medċini oħra u Clopidogrel ratiopharm

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu/tuża, hadt/użajt dan l-ahhar jew tista' tiehu/tuża xi medċini oħra.

Xi medċini oħra jistgħu jeffettwaw l-użu ta' Clopidogrel ratiopharm u vice-versa.

Għandek speċifikament tghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu

- sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demmm li jittiehdu mill-halq, medċini li jraqu d-demmm,
- medċina li hija anti-infjammatorju li mhux sterojde, normalment użat biex jiġi ittrattat l-uġiġh u/jew kundizzjonijiet infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi,
- heparin jew xi medċina oħra li tinjetta biex traqqaq id-demmm,
- omeprazole, esomeprazole jew cimetidine, medċini għat-taqlib tal-istonku
- fluconazole, voriconazole, ciprofloxacin, jew chloramphenicol, medċini li jittrattaw infezzjonijiet tal-batterja u tal-fungu,
- fluoxetine, fluvoxamine, jew moclobemide, medċinii li jittrattaw d-dipressjoni,
- carbamazepine, jew oxcarbazepine, medċini li jittrattaw xi tip ta' epilessija,
- ticlopidine, sustanzi oħra kontra l-plejtlets.

Acetylsalicylic acid, sustanza inkorporata f'ħafna medċini użati biex itaffu l-uġiġh u jnaqqsu d-deni: L-użu ta' kultant ta' acetylsalicylic acid (ta' mhux aktar minn 1,000 mg f'perijodu ta' 24 siegħa) ġeneralment m'għandux johloq problema, iżda l-użu fit-tul f'cirkostanzi oħrajn għandu jiġi diskuss mat-tabib tieghek.

Meta tiehu Clopidogrel ratiopharm ma' ikel u xorb

Clopidogrel ratiopharm jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajru.

Tqala u treddigh

Huwa preferibbli li ma tihuxdan il-prodott waqt it-tqala.

Qabel ma tibda tiehu Clopidogrel ratiopharm, ghandek tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar/a tieghek jekk inti tqila jew tahseb li inti tqila. Jekk tohrog tqila waqt li qiegħda tiehu Clopidogrel ratiopharm, għarraf minnufih lit-tabib tieghek billi huwa rrakkomandat li ma tiehux clopidogrel waqt it-tqala.

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

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

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Clopidogrel ratiopharm fih castor oil idrogenat

Dan jista' jikkawza taqlib ta' l-istonku jew dijarrea

3. Kif għandek tiehu Clopidogrel ratiopharm

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

Id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 75 mg Clopidogrel ratiopharm kuljum li għandha tittiehed mill-halq ma' l-ikel jew fuq stonku vojta u fl-istess hin kull gurnata.

Għandek tiehu Clopidogrel ratiopharm sakemm it-tabib jibqa' jagħmillek ir-ricetta.

Jekk tiehu Clopidogrel ratiopharm aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib jew mur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-eqreb spatar minhabba r-riskju ogħla ta' fsada.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel ratiopharm

Jekk tinsa tiehu xi doża ta' Clopidogrel ratiopharm, izda tiftakar fit-12-il siegħa ta' wara, hu l-pillola mill-ewwel, imbagħad hu l-pillola li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tinsa tiehu Clopidogrel ratiopharm għal aktar minn 12-il siegħa, sempliċiment hu d-doża waħda li jkun imiss fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għall-pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Clopidogrel ratiopharm

Twaqqaf il-kura minghajr ma jgħidlek it-tabib tieghek. Informa lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel twaqqaf il-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għarraf lit-tabib tieghek minnufih jekk:

- jitlagħlek id-deni, ikollok sinjali ta' infezzjoni jew hafna gheja. Dawn jista' jkunu minhabba tnaqqis rari ta' xi ċelluli tad-demem.

- sinjali ta' mard tal-fwied bhal sfurija tal-gilda u/jew ta' l-ghajnejn (suffejra), kemm jekk dan huwa assoċjat jew le ma' emoraġija li tidher taht il-gilda bhala tikek homor irqaq u/jew konfużjoni (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').
- nefha fil-halq jew disturbi fil-gilda bhal raxxijiet u hakk, infafet fil-gilda. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika.

L-izjed effett komuni irrappurtat bi clopidogrel hija l-fsada. Din tista' ssehħ bhala fsada fl-istonku jew fl-imsaren, tbengil, ematoma (fsada jew tbengil mhux tas-soltu taht il-gilda), tinfarag, demm fl-awrina. F'numru żgħir ta' każijiet oħra ġew irrappurtati fsada fl-ghajn, fir-ras, fil-pulmun jew fil-ġogi.

Jekk tbat i minn fsada għal perjodu twil waqt li qed tiehu Clopidogrel ratiopharm. Jekk taqta' x'imkien jew twegga', id-demmi jista' jidm aktar mis-soltu biex jieqaf. Dan minhabba l-mod ta' kif taħdem il-medicina tiegħek billi ma thallix li jiffurmaw iċ-ċapep tad-demmi. Għal qtugħ u feriti żgħar eż. meta taqta' x'imkien, meta tqaxxar, normalment m'hemmx għalfejn tinkwieta. Madanakollu, jekk id-demmi li hiereġ jinkwetak, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u Prekawzjonijiet').

Effetti oħra li ġew irrappurtati bi Clopidogrel ratiopharm huma:

-Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
Dijarea, uġiġħ addominali, indigestjoni jew hruq fl-istonku.

-Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Uġiġħ ta' ras, ulċera fl-istonku, rimettar, tqalligh, stitikezza, gass żejjed fl-istonku jew fl-imsaren, raxxijiet, hakk, sturdament, sensazzjoni ta' tneimm u tirziħ.

-Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna)
Vertigo.

-Effetti sekondarji rari hafna:
(jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna)
Suffejra; uġiġħ addominali qawwi flimkien ma' jew mingħajr uġiġħ fid-dahar; deni, diffikultajiet fin-nifs kultant assoċjati mas-sogħla; reazzjonijiet allergiċi ġeneralizzati (per eżempju, sensazzjoni ta' shana ma' ġismek kollu b'skonfort ġenerali f'daqqa sakemm thossok hażin); nefha fil-halq; infafet fil-gilda; reazzjoni allergika fil-gilda; uġiġħ fil-halq (stomatite); tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi; konfużjoni; allucinazzjonijiet; uġiġħ fil-ġogi; uġiġħ muskolari; tibdil fit-togħma ta' l-ikel.

Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jinduna b'xi tibdil fir-rizultati tat-testijiet tad-demmi jew ta' lawrina tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Clopidogrel ratiopharm

Ahzen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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

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

Tużax Clopidogrel ratiopharm jekk tinnota kwalunkwe sinjali vizibbli ta' hsara fil-folja jew fil-pilloli miksija b'rita.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Clopidogrel ratiopharm

Is-sustanza attiva hi clopidogrel. Kull pillola fiha 75 mg ta' Clopidogrel (bhala besilate).

Is-sustanzi l-oħra huma (ara sezzjoni 2 'Clopidogrel ratiopharm fih il-castor oil idroġenat'):

Rita tal-pillola:

Macrogol,
Cellulose, microcrystalline (E460)
Crospovidone type A
Castor oil, hydrogenated

Kisja tar-rita:

Macrogol 6000
Ethylcellulose (E462)
Titanium dioxide (E171)

Kif jidher Clopidogrel ratiopharm u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Clopidogrel ratiopharm huma bojod sa abjad jagħti fil-griz, qishom irħam u bikonvessi. Huma fornuti f'kaxex tal-kartun li fihom 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 u 100 pillola ġo folji tal-aluminju. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Archie Samuel s.r.o.
Slunná 16
61700 Brno
Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Il-Germanja

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

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.	Magyarország Teva Magyarország Zrt.

Tel: +420 251 007 111	Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	Malta Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +40 21 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	Slovenská republika TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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