

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de Clopidogrel (como besilato).

Excipientes: cada comprimido contém 3,80 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, marmorizados, redondos e biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Clopidogrel é indicado em adultos na prevenção de acidentes aterotrombóticos em:

- Doentes com enfarte de miocárdio (ocorrido num período compreendido entre alguns dias e menos de 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico (ocorrido num período compreendido entre 7 dias e menos de 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida.
- Doentes com síndrome coronária aguda:
 - Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), incluindo doentes em processo de colocação de um *stent* após uma intervenção coronária percutânea, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

- Adultos e Idosos

O Clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg, com ou sem alimentos.

Em doentes com síndrome coronária aguda:

- A terapêutica com Clopidogrel na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em toma única, seguida de 75 mg uma vez por dia (com ácido acetilsalicílico, AAS, 75 mg - 325 mg por dia). Dado que doses mais elevadas de ácido acetilsalicílico estão associadas a um maior risco hemorrágico, recomenda-se que a dose de ácido acetilsalicílico não seja superior a 100 mg. A duração óptima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos justificam o seu uso até 12 meses, observando-se o seu benefício máximo aos 3 meses (ver secção 5.1).

- A terapêutica com Clopidogrel no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos, seguida de dose única diária de 75 mg de Clopidogrel. Para doentes com idade superior a 75 anos o Clopidogrel deve ser iniciado sem dose de carga. A terapêutica em associação deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da associação do Clopidogrel com o ácido acetilsalicílico além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1)
- **Farmacogenética**
A reduzida metabolização do CYP2C19 está associada com a diminuição da resposta ao Clopidogrel. O regime posológico óptimo para metabolizadores fracos não foi ainda determinado (ver secção 5.2).
- **Doentes pediátricos**
A segurança e eficácia do Clopidogrel em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas.
- **Compromisso da função renal**
A experiência terapêutica em doentes com compromisso da função renal é limitada (ver secção 4.4).
- **Compromisso da função hepática**
A experiência terapêutica em doentes com doença hepática moderada, que podem ter diátese hemorrágica, é limitada (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Compromisso da função hepática grave.
- Hemorragia activa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragias e perturbações hematológicas

Devido ao risco de hemorragia e de reacções adversas hematológicas, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver a secção 4.8). À semelhança de outros antitrombóticos, o Clopidogrel deve ser utilizado com precaução em doentes que podem ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores da Cox-2. Os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente, para se detectarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A co-administração do Clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.5).

Se um doente estiver programado para cirurgia electiva para a qual não seja desejável um efeito anti-plaquetário temporário, o Clopidogrel deverá ser interrompido 7 dias antes da cirurgia. Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar Clopidogrel antes da marcação de qualquer cirurgia e antes da prescrição de qualquer outro fármaco. O Clopidogrel prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intra-ocular).

Enquanto estiverem a tomar Clopidogrel (em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico) os doentes deverão ser advertidos para o facto de poder levar mais tempo do que o normal para parar a hemorragia e que deverão comunicar sempre ao seu médico qualquer hemorragia invulgar (local ou duração).

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Foi notificada muito raramente Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) após a administração de Clopidogrel, por vezes depois de uma breve exposição ao fármaco. É caracterizada por trombocitopénia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A PTT é uma situação potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmaferese.

Acidente vascular cerebral isquémico recente

O Clopidogrel não pode ser recomendado durante os 7 dias após a fase aguda do acidente vascular cerebral isquémico, devido à inexistência de dados.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: Com base nos dados da literatura, os doentes com função da CYP2C19 geneticamente reduzida têm uma exposição sistémica menor ao metabolito do Clopidogrel e uma resposta antiplaquetária diminuída; e geralmente exibem maior taxa de acontecimentos cardíacos a seguir ao enfarte do miocárdio do que os doentes com função CYP2C19 normal (ver secção 5.2).

Uma vez que o Clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do Clopidogrel. A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução o uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5 para a lista de inibidores de CYP2C19 e também a secção 5.2).

Compromisso da função renal

A experiência existente em doentes com compromisso da função renal é limitada. O Clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Compromisso da função hepática

A experiência existente com doentes com doença hepática moderada, que possam apresentar diátese hemorrágica, é limitada. O Clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes (ver secção 4.2).

Excipientes

Este medicamento contém óleo de ricino hidrogenado que pode causar distúrbios gástricos e diarreia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Anticoagulantes orais: a administração concomitante de Clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.4).

Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: Clopidogrel deverá ser usado com precaução nos doentes com administração concomitante de terapêutica com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver a secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição da agregação plaquetária mediada pelo Clopidogrel, induzida pelo ADP, mas o Clopidogrel potenciou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação de plaquetas induzida pelo colagénio. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, durante um dia, não prolongou significativamente o tempo de hemorragia induzida pela ingestão de Clopidogrel. É possível que exista uma interacção farmacodinâmica entre o Clopidogrel e o ácido acetilsalicílico, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efectuada com precaução (ver a secção 4.4). No entanto, o Clopidogrel e o ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (ver a secção 5.1).

Heparina: num estudo clínico realizado em indivíduos sãos, o Clopidogrel não determinou a alteração da dose de heparina, nem alterou o efeito da heparina sobre a coagulação.

A coadministração de heparina não produziu qualquer efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida pelo Clopidogrel. É possível que exista uma interacção farmacodinâmica entre o Clopidogrel e a heparina, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efectuada com precaução (ver a secção 4.4).

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante do Clopidogrel, agentes trombolíticos específicos ou não para a fibrina e heparinas, foi determinada em doentes com enfarte agudo de miocárdio. A incidência de hemorragias de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

AINEs: num estudo clínico conduzido em voluntários sãos, a administração concomitante de Clopidogrel e naproxeno revelou um aumento da perda de sangue oculto a nível gastrointestinal. Contudo, devido à inexistência de estudos de interacção com outros AINEs, é actualmente pouco claro, a existência, ou não, de um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, para todos os AINEs. Consequentemente a co-administração de AINEs, incluindo inibidores da Cox-2 e Clopidogrel deverá ser encarada com precaução (ver a secção 4.4).

Outras terapêuticas concomitantes: Uma vez que o Clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do Clopidogrel. A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução o uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secções 4.4 e 5.2).

Os medicamentos que inibem o CYP2C19 incluem omeprazol e esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina e cloranfenicol.

Inibidores da Bomba de Protões (IBP):

Num estudo clínico cruzado, Clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguido de 75 mg por dia) foi administrado durante 5 dias em monoterapia e com omeprazole (80 mg em simultâneo com Clopidogrel). A exposição ao metabolito activo de Clopidogrel diminuiu em 45% (Dia 1) e 40% (Dia 5) quando Clopidogrel e omeprazol foram administrados em simultâneo. A inibição média da agregação plaquetária (IPA) com 5 μ M ADP foi diminuída em 39% (24 horas) e 21% (Dia 5) quando Clopidogrel e omeprazol foram administrados em simultâneo. Num outro estudo foi demonstrado que a administração de Clopidogrel e omeprazol realizada com 12 horas de diferença não evitou a sua interacção que parece ser accionada pelo efeito inibidor do omeprazol no CYP2C19. Uma interacção similar é esperada entre o esomeprazol e o Clopidogrel.

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interacção farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) em termos de acontecimentos cardiovasculares *major* foram notificados tanto em estudos observacionais como clínicos. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol ou esomeprazol deve ser desencorajado (ver secção 4.4). Não existem dados conclusivos disponíveis sobre a interacção farmacodinâmica de Clopidogrel e outros IBP's.

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos receptores H₂ (excepto cimetidina que é um inibidor do CYP2C19) ou antiácidos interfiram com a actividade antiagregante do Clopidogrel.

Outros medicamentos:

Foram efectuados outros estudos clínicos com o Clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interacções farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interacções farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de Clopidogrel com atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além

disso, a actividade farmacodinâmica do Clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

As farmacocinéticas da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante do Clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a extensão da absorção do Clopidogrel.

Dados recolhidos em estudos efectuados em microsomas de fígado humano, indicaram que o metabolito do Clopidogrel, ácido carboxílico pode inibir a actividade do citocromo P₄₅₀ 2C9. Este facto pode conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos de medicamentos tais como fenitoína, tolbutamida e AINEs, que são metabolizados pelo citocromo P₄₅₀ 2C9. Os dados recolhidos do estudo CAPRIE, indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser co-administradas em segurança com o Clopidogrel.

Para além da informação relativa às interacções específicas do fármaco acima descritas, não foram realizados estudos de interacção com o Clopidogrel e alguns fármacos normalmente administrados em doentes com doença aterosclerótica. Contudo, os doentes que participaram em ensaios clínicos com o Clopidogrel tomaram vários medicamentos concomitantes incluindo diuréticos, beta-bloqueantes, IECAs, antagonistas do cálcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiepilépticos e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interacções adversas de relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Como não existem dados clínicos sobre a exposição ao Clopidogrel durante a gravidez, é preferível não usar Clopidogrel durante a gravidez como medida de precaução.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver a secção 5.3).

Desconhece-se se o Clopidogrel é excretado no leite humano. Os estudos em animais demonstraram excreção de Clopidogrel no leite materno. Como medida de precaução, a amamentação não deve ser continuada durante o tratamento com Clopidogrel.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Clopidogrel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do Clopidogrel foi avaliada em mais de 42.000 doentes, que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 9.000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. As reacções adversas clinicamente relevantes que foram observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidas de seguida. Globalmente o Clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, no estudo CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reacções adversas.

A hemorragia é o efeito secundário notificado com maior frequência tanto nos ensaios clínicos como na experiência pós-comercialização, onde na maioria dos casos foi notificada durante o primeiro mês de tratamento.

No estudo CAPRIE, em doentes tratados com Clopidogrel ou com AAS, a incidência global de qualquer hemorragia foi 9,3 %. A incidência de casos graves foi de 1,4 % para o Clopidogrel e 1,6 % para o AAS.

No estudo CURE a taxa de episódios hemorrágicos *major* para o Clopidogrel + AAS foi dependente da dose de ácido acetilsalicílico (< 100 mg: 2,6 %; 100 - 200 mg: 3,5 %; > 200 mg: 4,9 %), tal como para a taxa de episódios hemorrágicos *major* para o placebo + ácido acetilsalicílico (< 100 mg: 2,0 %; 100 - 200 mg: 2,3 %; > 200 mg: 4,0 %). O risco de hemorragia (que representa risco de vida, *major*, *minor* e outras) diminuiu ao longo do ensaio: 0 - 1 mês (Clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1 - 3 meses (Clopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3 - 6 meses (Clopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6 - 9 meses (Clopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9 - 12 meses (Clopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Não se verificou um excesso de hemorragias *major*, com Clopidogrel + AAS, nos 7 dias após cirurgia de *bypass* coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia (4,4 % Clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs 5,3 % placebo + ácido acetilsalicílico). Em doentes que continuaram a terapêutica nos 5 dias anteriores à cirurgia de *bypass* coronário, a taxa do efeito foi de 9,6 % para o Clopidogrel + ácido acetilsalicílico e 6,3 % para placebo + ácido acetilsalicílico.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo Clopidogrel + ácido acetilsalicílico (17,4 %) vs o grupo placebo + ácido acetilsalicílico (12,9 %). A incidência de hemorragias *major* foi semelhante entre os dois grupos (1,3 % versus 1,1 % para os grupos Clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pelas características de base pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos ou heparina.

No estudo COMMIT, a taxa global de hemorragias não cerebrais *major* ou hemorragias cerebrais foi baixa e semelhante em ambos os grupos (0,6 % versus 0,5 % nos grupos Clopidogrel+AAS e placebo + AAS, respectivamente).

As reacções adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na tabela a seguir. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classes de sistemas de órgãos | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Muito Raros |
|--|------------|---|--|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia | Neutropenia, incluindo neutropenia grave | Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica/Pancitopénia, agranulocitose, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia. |
| Doenças do sistema imunitário | | | | Reacções anafilactóides, doença do soro |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | | | Estados confusionais, alucinações |
| Doenças do sistema nervoso | | Hemorragia intracraniana (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias e tonturas | | Alterações de paladar |
| Afecções oculares | | Hemorragia ocular (conjuntival, intra-ocular, retiniana) | | |

| Classes de sistemas de órgãos | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Muito Raros |
|---|---|--|----------------------------|---|
| Afecções do ouvido e do labirinto | | | Vertigens | |
| Vasculopatias | Hematoma | | | Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite, hipotensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Epistaxis | | | Hemorragia do tracto respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial |
| Doenças gastrointestinais | Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia | Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência. | Hemorragia retroperitoneal | Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal (com desfecho fatal), pancreatite, colite (incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), estomatite |
| Afecções hepatobiliares | | | | Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática |
| Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Nódoas negras | Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura) | | Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de <i>Stevens Johnson</i> , eritema multiforme), angioedema, erupção cutânea eritematosa, urticária, eczema e líquem plano |
| Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos | | | | Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artralgia, artrite, mialgia |
| Doenças renais e urinárias | | Hematúria | | Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Hemorragia em locais de injeção | | | Febre |
| Exames complementares de diagnóstico | | Aumento do tempo de hemorragia e diminuição da contagem de plaquetas e neutrófilos | | |

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após a administração de Clopidogrel pode conduzir ao prolongamento do tempo de hemorragia e a complicações hemorrágicas subsequentes. Em caso de se observar a ocorrência de hemorragia deve ser considerada a terapêutica apropriada. Não foi encontrado nenhum antídoto da actividade farmacológica do Clopidogrel. Se for necessária uma correcção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efectuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do Clopidogrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmaco-terapêutico: Antiagregantes plaquetários excluindo heparina, Código ATC: B01AC-04.

O Clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O Clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito activo que inibe a agregação plaquetária. O metabolito activo do Clopidogrel inibe selectivamente a ligação do difosfato de adenosina (“ADP”) ao seu receptor plaquetário P2Y₁₂, e a subsequente activação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afectadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7 a 10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o *turn-over* plaquetário. A agregação de plaquetas, induzida por outros agonistas além do ADP, é também inibida bloqueando o aumento da activação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

Uma vez que o metabolito activo é formado pelas enzimas CYP450, algumas das quais são polimórficas ou sujeitas a inibição por outros medicamentos, nem todos os doentes terão uma inibição plaquetária adequada.

Doses repetidas de 75 mg por dia produziram uma inibição substancial da agregação plaquetária induzida por ADP, a partir do primeiro dia. Esta aumenta progressivamente e atinge a fase estacionária entre o dia 3 e o dia 7. Na fase estacionária, o nível médio de inibição observado com uma dose de 75 mg por dia situava-se entre os 40 % e os 60 %. A agregação plaquetária e o tempo de hemorragia retomaram gradualmente os valores de base, de uma maneira geral no prazo de 5 dias após a interrupção do tratamento.

A segurança e eficácia do Clopidogrel foram avaliadas em quatro estudos clínicos de dupla ocultação com 80.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre Clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY e COMMIT com comparação entre Clopidogrel e placebo, quando administrados em associação com AAS e outra terapêutica padrão.

Enfarte de miocárdio (EM) recente; síncope recente ou doença arterial periférica estabelecida

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 doentes com aterotrombose manifestada por enfarte de miocárdio recente (< 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico recente (entre 7 dias e 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida (DAP). Os doentes foram aleatoriamente seleccionados para Clopidogrel 75 mg/dia ou para o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam ácido acetilsalicílico durante os primeiros dias após o enfarte agudo de miocárdio.

O Clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos acidentes isquémicos (objectivo combinado para enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e morte por acidente vascular) quando comparado com o ácido acetilsalicílico. Na análise da intenção de tratamento observaram-se 939 efeitos no grupo do Clopidogrel e 1.020 no grupo do ácido acetilsalicílico (redução relativa do risco (RRR) de 8,7 %, [IC 95 %: 0,2 - 16,4 %]; p=0,045), o que corresponde a que para

cada 1.000 doentes tratados em 2 anos, 10 doentes adicionais [IC: 0 - 20] seriam protegidos para a ocorrência de um novo acidente isquémico. A análise da mortalidade global como um objectivo secundário, não revelou existir uma diferença estatisticamente significativa entre o Clopidogrel (5,8 %) e o ácido acetilsalicílico (6,0 %).

Numa análise de subgrupo por tipo de acontecimento incluído (enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e doença arterial periférica) o benefício parece ser superior (atingindo um significado estatisticamente relevante de $p = 0,003$) para os doentes com doença arterial periférica (particularmente para aqueles também com história de enfarte de miocárdio) (RRR= 23,7 %; IC: 8,9 a 36,2), e mais fraco (mas com uma diferença não estatisticamente relevante da apresentada pelo ácido acetilsalicílico), nos doentes com acidente vascular cerebral (RRR= 7,3 %; IC: -5,7 a 18,7 [$p=0,258$]). Nos doentes admitidos no ensaio apenas com história de enfarte de miocárdio recente, o Clopidogrel, revelou resultados numéricos inferiores, mas não estatisticamente diferentes dos revelados pelo ácido acetilsalicílico (RRR= -4,0 %; IC: -22,5 a 11,7 [$p=0,639$]). Como complemento, a análise a um subgrupo definido pela idade dos doentes, sugere que o Clopidogrel apresenta efeitos benéficos mais relevantes em doentes com idades ≤ 75 anos.

Uma vez que o estudo CAPRIE não foi desenhado para avaliar a eficácia em subgrupos individuais, não é claro se as diferenças encontradas na redução do risco relativo, avaliadas numa perspectiva das condições de inclusão, são reais ou resultado do acaso.

Síndrome coronária aguda

O estudo CURE incluiu 12.562 doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), e que eram incluídos num prazo de 24 horas após o início do episódio mais recente da dor no peito ou sintomas consistentes com isquémia. Os doentes teriam de apresentar alterações no ECG compatíveis com nova isquémia ou elevação das enzimas cardíacas, troponina I ou T até pelo menos duas vezes acima do limite normal. Os doentes foram aleatorizados para o Clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) ou placebo (N=6.303, ambos administrados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (75 - 325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. Foram administradas heparinas em mais de 90 % dos doentes, não tendo sido afectada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o Clopidogrel e o placebo pela terapêutica concomitante com heparina.

O número de doentes que atingiram o objectivo primário [morte cardiovascular (CV), enfarte de miocárdio (EM), ou Acidente Vascular Cerebral] foi de 582 (9,3 %) no grupo tratado com Clopidogrel e 719 (11,4 %) no grupo tratado com placebo, com redução do risco relativo em 20 % (IC 95 % de 10 % - 28 %; $p=0,00009$) para o grupo tratado com Clopidogrel (17 % de redução do risco relativo quando os doentes foram tratados de forma conservadora, 29 % quando submetidos a uma angioplastia coronária percutânea transluminal (PTCA) com ou sem *stent* e 10 % quando submetidos a um bypass enxerto arterial coronário (CABG). Foram prevenidos novos acontecimentos cardiovasculares (objectivo primário), com reduções do risco relativo de 22 % (IC: 8,6; 33,4), 32 % (IC: 12,8; 46,4), 4 % (IC: -26,9; 26,7), 6 % (IC: -33,5; 34,3) e 14 % (IC: -31,6; 44,2), durante os intervalos do estudo 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9, 9 - 12 meses, respectivamente. Assim, para além dos 3 meses de tratamento, o benefício observado no grupo Clopidogrel + ácido acetilsalicílico não aumentou, enquanto que o risco de hemorragia persistiu (ver a secção 4.4).

O uso de Clopidogrel no estudo CURE foi associado a uma diminuição da necessidade de terapêutica trombolítica (RRR=43,3 %; IC: 24,3 %; 57,5 %) e inibidores GPIIb/IIIa (RRR=18,2 %; IC: 6,5; 28,3 %).

O número de doentes que atingiram o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1.035 (16,5 %) no grupo tratado com o Clopidogrel e 1.187 (18,8 %) no grupo tratado com placebo e uma redução do risco relativo de 14 % (IC 95 % de 6 % - 21 %; $p=0,0005$) para o grupo tratado com Clopidogrel. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6 %) no grupo tratado com

Clopidogrel e 363 (5,8 %) no grupo tratado com placebo]. Não se observou qualquer efeito na taxa de hospitalização por angina instável.

Os resultados obtidos em populações com diferentes características (ex.: angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q, níveis de risco baixos a elevados, diabetes, necessidade de revascularização, idade, sexo, etc.) foram consistentes com os resultados da análise primária. Em particular, numa análise *pós-hoc* em 2.172 doentes (17 % da população total do CURE) que passaram pela colocação de um *stent* (*Stent CURE*), os dados mostraram que o Clopidogrel comparado com placebo, demonstrou uma redução do risco relativo significativo de 26,2 % a favor do Clopidogrel para o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9 % para o segundo objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária). Além disso o perfil de segurança do Clopidogrel neste subgrupo de doentes não levantou nenhuma preocupação em particular. Ou seja os resultados deste subconjunto estão em linha com os resultados globais do ensaio clínico.

Os benefícios observados com o Clopidogrel foram independentes de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo (tais como heparina / HBPM, antagonistas GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, beta-bloqueantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina). A eficácia do Clopidogrel foi observada independentemente da dose de ácido acetilsalicílico (75 - 325 mg uma vez por dia).

Em doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, foram avaliadas a segurança e eficácia do Clopidogrel em dois ensaios clínicos, o CLARITY e o COMMIT, randomizados, controlados por placebo e de dupla ocultação.

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam Clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; n=1.752) ou placebo (n=1.739), ambos em associação com AAS (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objectivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária. Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objectivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7 % de mulheres e 29,2 % de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7 % dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7 % específicos para a fibrina e 31,1 % não específicos para a fibrina); 89,5 % heparina; 78,7 % beta-bloqueantes; 54,7 % IECAs e 63 % estatinas.

Quinze por cento (15,0 %) dos doentes do grupo do Clopidogrel e 21,7 % no grupo do placebo alcançaram o objectivo primário, representando uma redução absoluta de 6,7 % e 36 % de redução da vantagem a favor do Clopidogrel (95 % IC: 24 - 47 %, $p < 0,001$), na sua maioria devido a uma diminuição das artérias ocluídas relacionado com o enfarte. Este benefício foi consistente ao longo de todos os subgrupos predefinidos segundo a idade e sexo dos doentes, localização do enfarte e tipo de fibrinolíticos ou heparina usados.

O desenho factorial 2x2 do ensaio clínico COMMIT incluiu 45.852 no prazo de 24 horas após o início dos sintomas suspeitos de enfarte do miocárdio confirmado por um electrocardiograma anormal (isto é elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam Clopidogrel (75 mg/dia; n=22.961) ou placebo (n=22.891), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objectivos primários foram a morte por qualquer causa e a primeira ocorrência de um novo enfarte, síncope ou morte. A população incluiu 27,8 % de mulheres, 58,4 % de doentes com idade igual ou superior a 60 anos (26 % ≥ 70 anos) e 54,5 % de doentes a receberem fibrinolíticos.

O Clopidogrel reduziu significativamente o risco relativo de morte por qualquer causa em 7 % ($p=0,029$) e o risco relativo da associação de um novo enfarte, síncope ou morte em 9 % ($p=0,02$), representando uma redução absoluta de 0,5 % e 0,9 % respectivamente. Este benefício foi consistente em todas as idades, para ambos os sexos e com ou sem fibrinolíticos e foi observado nas primeiras 24 horas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após doses orais únicas e repetidas de 75 mg por dia, o Clopidogrel é rapidamente absorvido. Os níveis médios do pico plasmático do Clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml após uma dose oral única de 75 mg) ocorreram aproximadamente 45 minutos após a administração da dose. A absorção é de, pelo menos, 50%, baseada na excreção urinária dos metabolitos de Clopidogrel.

Distribuição

In vitro, o Clopidogrel e o principal metabolito circulante (inactivo) ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respectivamente). *In vitro*, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações.

Metabolismo

O Clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. *In vitro e in vivo* o Clopidogrel é metabolizado de acordo com duas vias metabólicas principais: uma mediada por estereases que leva à hidrólise no derivado do ácido carboxílico inactivo (85% dos metabolitos circulantes), e uma mediada por múltiplos citocromos P450. O Clopidogrel é primeiramente metabolizado num metabolito intermédio, o 2-oxo-Clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabolito intermédio 2-oxo-Clopidogrel resulta na formação do metabolito activo, um derivado tiólico do Clopidogrel. *In vitro* esta via metabólica é mediada pelo CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. O metabolito tiólico activo, que foi isolado *in vitro*, liga rapidamente e de forma irreversível aos receptores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de Clopidogrel marcado radioactivamente através do ^{14}C , verificou-se uma excreção urinária de aproximadamente 50% e fecal de aproximadamente 46%, nas 120 horas posteriores à administração da dose. Após uma dose oral única de 75 mg, o Clopidogrel tem uma semi-vida de aproximadamente 6 horas. A semi-vida de eliminação do principal metabolito circulante (inactivo) foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas.

Farmacogenética

Várias enzimas CYP450 polimórficas activam o Clopidogrel. O CYP2C19 está envolvido na formação do metabolito activo e do metabolito intermédio 2-oxo clopidogrel. A farmacocinética do metabolito activo do Clopidogrel e os seus efeitos antiplaquetários, tal como medido pelos ensaios *ex vivo* de agregação plaquetária, variam de acordo com o genótipo CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 correspondem a um metabolismo reduzido. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para 85% da função reduzida dos alelos nos caucasianos e 99% nos asiáticos. Outros alelos associados com o metabolismo reduzido incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8 mas estes são menos frequentes na população em geral. As frequências publicadas para os fenótipos e genótipos CYP2C19 comuns estão descritas na seguinte tabela.

Frequência do fenótipo e genótipo CYP2C19

| | Frequência (%) | | |
|--|-----------------------------|-----------------------|---------------------|
| | Raça caucasiana (n=1356) | Raça Negra (n=966) | Chineses (n=573) |
| Metabolismo extenso: CYP2C19*1/*1 | 74 | 66 | 38 |
| Metabolismo intermédio: CYP2C19*1/*2 or *1/*3 | 26 | 29 | 50 |
| Metabolismo fraco: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3 | 2 | 4 | 14 |

Até à data o impacto do genótipo CYP2C19 na farmacocinética do metabolito activo do Clopidogrel foi avaliado em 227 indivíduos de 7 estudos notificados. O metabolismo reduzido do CYP2C19 em metabolizadores intermédios e fracos diminuiu a C_{max} e a AUC do metabolito activo em 30-50% após doses de carga de 300 ou 600 mg e doses de manutenção de 75 mg. A exposição menor ao metabolito activo resulta numa menor inibição plaquetária ou maior reactividade plaquetária residual. Até à data as respostas antiplaquetárias diminuídas ao Clopidogrel foram descritas para metabolizadores intermédios e fracos em 21 estudos notificados envolvendo 4520 indivíduos. A diferença relativa na resposta antiplaquetária entre grupos de genótipos varia entre os estudos dependendo do método usado para avaliar a resposta, mas é normalmente maior que 30%.

A associação entre o genótipo CYP2C19 e o resultado do tratamento com Clopidogrel foi avaliado em 2 análises *post-hoc* de ensaios clínicos (sub-estudos do CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) e 5 estudos coorte (total n=6.489). No CLARITY e num dos estudos coorte (n=765; Trenk), as taxas de acontecimento cardiovasculares não diferiram significativamente por genótipo. No TRITON – TIMI 38 e em 3 dos estudos coorte (n=3,516, Collet, Sibbing, Giusti) doentes com um estado metabólico comprometido (intermédio e fraco combinados) tiveram uma taxa mais elevada de acontecimentos cardiovasculares (morte, enfarte do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral) ou trombose de *stent* em comparação com os metabolizadores extensos. No quinto estudo coorte (n=2,208; Simon), a taxa de acontecimentos elevada foi apenas observada nos metabolizadores fracos.

O teste farmacogenético pode identificar genótipos associados com a variabilidade na actividade do CYP2C19.

Pode haver variantes genéticas de outras enzimas CYP450 com efeitos na capacidade para formar o metabolito activo do Clopidogrel.

Populações especiais

A farmacocinética do metabolito activo do Clopidogrel não é conhecida nestas populações especiais.

Compromisso da função renal

Após doses repetidas de 75 mg de Clopidogrel por dia, em doentes com doença renal grave (depuração da creatinina de 5 a 15 ml/min), a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi mais baixa (25%) que a observada em indivíduos sãos, no entanto o prolongamento do tempo da hemorragia foi semelhante ao observado em indivíduos sãos aos quais se administraram 75 mg de Clopidogrel por dia. A tolerância clínica foi boa em todos os doentes.

Compromisso da função hepática

Após doses repetidas de 75 mg de Clopidogrel por dia durante 10 dias em doentes com compromisso grave da função hepática, a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi similar à observada em indivíduos saudáveis. O prolongamento do tempo médio de hemorragia foi também semelhante nos dois grupos.

Raça

A prevalência dos alelos CYP2C19 que resultam num metabolismo do CYP2C19 intermédio e fraco varia de acordo com a raça/etnia (ver Farmacogenética). Existem poucos dados disponíveis na literatura acerca da população asiática para avaliar a implicação clínica do genotipagem deste CYP no resultado dos acontecimentos clínicos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos observados mais frequentemente foram alterações hepáticas. Estes ocorrem com doses pelo menos 25 vezes superiores ao nível de exposição humana, com uma dose de 75 mg/dia, e foram uma consequência do efeito nas enzimas metabolizantes hepáticas. Não se verificou efeito nas enzimas metabolizadoras hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de Clopidogrel.

Para doses muito elevadas, foi notificada, para o rato e para o babuíno, uma baixa tolerância gástrica ao Clopidogrel (gastrite, erosões gástricas e/ou vômitos).

Não houve quaisquer evidências de efeito carcinogénico com a administração de Clopidogrel durante 78 semanas a ratinhos e durante 104 semanas a ratos, quando administrado a doses até 77 mg/kg por dia (o que representa uma taxa de exposição pelo menos 25 vezes superior à exposição verificada em seres humanos que receberam a dose clínica de 75 mg/dia).

O Clopidogrel foi testado numa gama de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, onde demonstrou não possuir actividade genotóxica.

Não foi observado qualquer efeito do Clopidogrel na fertilidade do rato macho e fêmea, e também não se revelou teratogénico quer no rato quer no coelho. Quando administrado no rato em amamentação, o Clopidogrel causou um ligeiro atraso no desenvolvimento da ninhada. Estudos específicos de farmacocinética, efectuados com Clopidogrel marcado radioactivamente, mostraram que o composto de origem ou os seus metabolitos são excretados pelo leite. Consequentemente, um efeito directo (toxicidade moderada), ou um efeito indirecto (menor palatibilidade), não podem ser excluídos.

6. INFORMAÇÕES FARMACEUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Macrogol 6000
Celulose microcristalina (E460)
Crospovidona tipo A
Óleo de rícino hidrogenado

Revestimento do comprimido:

Macrogol 6000
Etilcelulose (E462)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blister de alumínio/alumínio contendo 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película em embalagens de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/542/001 – 007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

28.07.2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemanha

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da A.I.M. deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 3.0 apresentada no Módulo 1.8.1. do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

Não aplicável.

O pedido baseia-se num medicamento de referência em relação ao qual não foram identificadas questões de segurança que exijam actividades adicionais de minimização do risco.

RPS

O programa de submissão de RPS deve seguir o programa de submissão de RPS referentes ao medicamento de referência.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de Clopidogrel (sob a forma besilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém óleo de rícino hidrogenado. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger contra da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/542/001
EU/1/09/542/002
EU/1/09/542/003
EU/1/09/542/004
EU/1/09/542/005
EU/1/09/542/006
EU/1/09/542/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Acino Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg Comprimidos revestidos por película Clopidogrel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Clopidogrel 1A Pharma e para que é utilizado
2. Antes de tomar Clopidogrel 1A Pharma
3. Como tomar Clopidogrel 1A Pharma
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Clopidogrel 1A Pharma
6. Outras informações

1. O QUE É CLOPIDOGREL 1A PHARMA E PARA QUE É UTILIZADO

Clopidogrel 1A Pharma contém a substância activa Clopidogrel que pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetários. As plaquetas (os denominados trombócitos) são estruturas muito pequenas que se agregam durante a coagulação do sangue. Impedindo esta agregação, os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos (um processo denominado trombose).

Clopidogrel 1A Pharma é utilizado para prevenir a formação de coágulos sanguíneos (trombos) que se formam em vasos sanguíneos endurecidos (artérias), um processo conhecido como aterotrombose, que pode conduzir a acidentes aterotrombóticos (tais como o acidente vascular cerebral, ataque cardíaco ou morte).

Foi-lhe prescrito Clopidogrel 1A Pharma para ajudar a prevenir a formação de coágulos sanguíneos e reduzir o risco destes efeitos graves, porque:

- Tem uma situação de endurecimento das artérias (também conhecida por aterosclerose), e
- Já teve anteriormente um ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou uma situação conhecida como doença arterial periférica (perturbações do fluxo sanguíneo nos braços ou nas pernas causadas por oclusões vasculares) ou
- Já teve uma dor forte no peito conhecida como “angina instável” ou “enfarte de miocárdio” (ataque cardíaco). Para o tratamento desta condição o seu médico poderá ter colocado um *stent* na artéria bloqueada ou estreitada para recuperar a circulação eficaz de sangue. O seu médico deverá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).

2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Não tome Clopidogrel 1A Pharma:

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao Clopidogrel ou a qualquer outro componente de Clopidogrel 1A Pharma;
- Se tem uma hemorragia activa, como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral;

- Se sofrer de uma doença grave do fígado.

Se pensa que algum destes problemas se aplica a si, ou se tiver quaisquer dúvidas, consulte o seu médico antes de tomar Clopidogrel 1A Pharma.

Tome especial cuidado com Clopidogrel 1A Pharma:

Se alguma das seguintes situações se aplicar ao seu caso, deverá informar o seu médico antes de tomar Clopidogrel 1A Pharma:

- Se tem risco de hemorragia, tal como:
 - uma situação médica que o coloca em risco de hemorragia interna (tal como uma úlcera de estômago)
 - uma perturbação sanguínea que o torna susceptível a hemorragias internas (hemorragias dentro de quaisquer tecidos, órgãos ou articulações do seu corpo).
 - uma lesão grave recente
 - uma cirurgia recente (incluindo cirurgia dentária)
 - uma cirurgia planeada (incluindo cirurgia dentária) para os próximos sete dias
- Se teve um coágulo na artéria do seu cérebro (acidente vascular cerebral isquémico) que ocorreu nos últimos sete dias
- Se sofre de doença dos rins ou do fígado

Enquanto está a tomar Clopidogrel 1A Pharma:

- Deve informar o seu médico se uma cirurgia (incluindo dentária) está planeada.
- Deve também informar o seu médico imediatamente se desenvolver uma condição médica (também conhecida por Púrpura Trombocitopénica Trombótica ou PTT) que inclui febre e nódos negros debaixo da pele que podem parecer como minúsculos pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, confusão, amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia) (ver secção 4 “EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS”).
- Se se cortar ou ferir, poderá levar mais de tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento actua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) normalmente não tem que se preocupar. No entanto se tiver preocupado com a sua hemorragia deve contactar o seu médico de imediato (ver secção 4 “EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS”).
- O seu médico pode pedir para realizar análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Clopidogrel 1A Pharma não se destina a ser utilizado por crianças ou adolescentes.

Ao tomar Clopidogrel 1A Pharma com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel 1A Pharma ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue
- um medicamento anti-inflamatório não esteróide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou qualquer outro medicamento utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazole) para problemas no estômago,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloranfenicol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas,
- cimetidina, medicamento utilizado para tratar problemas no estômago,,
- fluoxetina, fluvoxamina ou moclobemida, medicamentos para tratar depressão,
- carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos para tratar algumas formas de epilepsia,
- ticlopidina, outros agentes antiplaquetários.

Se teve dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), pode ser-lhe receitado Clopidogrel 1A Pharma em associação com ácido acetilsalicílico, uma substância presente em muitos medicamentos usada para aliviar dores e baixar a febre. Uma utilização ocasional de ácido acetilsalicílico (até 1000 mg em 24 horas) não deve normalmente causar problema, mas o uso prolongado noutras circunstâncias deve ser discutido com o seu médico.

Ao tomar Clopidogrel 1A Pharma com alimentos e bebidas

O Clopidogrel 1A Pharma pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

É preferível não utilizar este medicamento durante a gravidez ou amamentação.

Se estiver grávida ou suspeitar que está grávida, deve informar o seu médico ou o seu farmacêutico antes de iniciar o tratamento com Clopidogrel 1A Pharma. Se ficar grávida durante o tratamento com Clopidogrel 1A Pharma, deve consultar imediatamente o seu médico, uma vez que é recomendado não tomar Clopidogrel enquanto estiver grávida.

Enquanto estiver a tomar Clopidogrel 1A Pharma, consulte o seu médico sobre a amamentação de um bebé.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas não deverá ser afectada pelo Clopidogrel 1A Pharma.

Informação importante sobre alguns dos componentes de Clopidogrel 1A Pharma:

Clopidogrel 1A Pharma contém óleo de rícino hidrogenado que pode causar problemas de estômago ou diarreia.

3. COMO TOMAR CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Tomar Clopidogrel 1A Pharma sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se teve uma dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), o seu médico pode receitar-lhe 300 mg de Clopidogrel 1A Pharma (4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose habitual é um comprimido de 75 mg de Clopidogrel 1A Pharma por dia para ser tomado por via oral com ou sem alimentos e à mesma hora, todos os dias.

Deve tomar Clopidogrel 1A Pharma durante o tempo que o médico assim o prescrever.

Se tomar mais Clopidogrel 1A Pharma do que deveria

Contacte o seu médico ou o serviço de urgência hospitalar mais próximo devido ao risco aumentado de hemorragia

Caso se tenha esquecido de tomar Clopidogrel 1A Pharma

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel 1A Pharma e ainda não tiverem passado 12 horas da hora normal da toma, tome o comprimido imediatamente e tome o próximo comprimido na hora habitual.

Se se esquecer por mais de 12 horas, tome simplesmente a próxima dose na hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar as doses individuais que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Clopidogrel 1A Pharma

Não interrompa o tratamento. Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Clopidogrel 1A Pharma pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

- Febre, sinais de infecção ou fraqueza grave. Isto pode ser devido a uma diminuição rara de algumas células sanguíneas.
- Sinais de alterações ao nível do fígado, tais como amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia), associada ou não a hemorragia que aparece debaixo da pele como minúsculos pontos vermelhos, e/ou confusão (ver secção 2 “Tome especial cuidado com Clopidogrel 1A Pharma”).
- Inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão e comichão, bolhas na pele. Isto podem ser sinais de reacção alérgica.

O efeito secundário mais frequente (afecta 1 a 10 doentes em 100) comunicado com Clopidogrel é a hemorragia. A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódos negros, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, pulmão ou articulações.

Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Clopidogrel 1A Pharma.

Se se cortar ou ferir, poderá levar mais tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento actua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) não tem normalmente que se preocupar. No entanto se estiver preocupado com a sua hemorragia, deve de imediato contactar o seu médico (ver secção 2 “Tome especial cuidado com Clopidogrel 1A Pharma”).

Os efeitos secundários podem ocorrer dentro de determinadas frequências, que são definidas do seguinte modo:

- muito frequente: afectam mais de 1 pessoa em 10
- frequente: afecta de 1 a 10 pessoas em 100
- pouco frequente: afecta 1 a 10 pessoas em 1.000
- raro: afecta 1 a 10 pessoas em 10.000
- muito raro: afecta menos de 1 pessoa em 10.000
- desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Outros efeitos secundários descritos com Clopidogrel são:

Efeitos secundários frequentes:

diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes:

dores de cabeça, úlcera de estômago, vômitos, náuseas, prisão de ventre, gás excessivo no estômago ou intestinos, erupção cutânea, comichão, tonturas, formigueiro ou dormência

Efeitos secundários raros:

vertigens.

Efeitos secundários muito raros:

icterícia, dor abdominal grave, com ou sem dores de costas, febre, dificuldade em respirar por vezes associada com tosse, reacções alérgicas generalizadas, inchaço na boca, bolhas na pele, alergia cutânea, inflamação da boca (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações na forma como as coisas sabem.

Além disso, o seu médico pode identificar alterações nos resultados dos seus exames ao sangue ou à urina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR CLOPIDOGREL 1A PHARMA

Conservar no blister de origem para proteger contra a humidade.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Clopidogrel 1A Pharma após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Clopidogrel 1A Pharma se verificar quaisquer sinais visíveis de danos nos blisters ou nos comprimidos revestidos por película.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Clopidogrel 1A Pharma

A substância activa é o Clopidogrel. Cada comprimido contém 75 mg de Clopidogrel (como besilato).

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Macrogol 6000

Celulose microcristalina (E460)

Crospovidona tipo A

Óleo de rícino hidrogenado

Revestimento do comprimido:

Macrogol 6000

Etilcelulose (E462)

Dióxido de titânio (E171)

Qual o aspecto de Clopidogrel 1A Pharma e conteúdo da embalagem

Clopidogrel 1A Pharma Comprimidos revestidos por película são brancos a esbranquiçados, marmorizados, redondos e biconvexos. São fornecidos em caixas de cartão contendo 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 comprimidos em blisters de alumínio. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Acino Pharma GmbH
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemanha

Fabricante

Acino AG
Am Windfeld 35
83714 Miesbach
Alemanha

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Duitsland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Luxembourg/Luxemburg

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

България

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Германия
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

Magyarország

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Németország
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

Česká republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Německo
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Malta

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Il-Ġermanja
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
info.sandoz-dk@sandoz.com

Nederland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Duitsland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Deutschland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tel: + 49 89 6138825 - 0
medwiss@lapharma.com

Norge

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

Eesti

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksamaa
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Ελλάδα

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

España

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L
C/ Ferraz 10, 1º izdq
E-28008 Madrid
Tel.: + 34 91 548 84 04

France

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Allemagne
Tél: + 49 89 6138825 - 0

Ireland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Ísland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Þýskalaland
Sími: + 49 89 6138825 - 0

Italia

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Κύπρος

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Γερμανία
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

Österreich

1A Pharma GmbH
Eduard-Kittenberger-Gasse 56
A-1235 Wien
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

Polska

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50
02-021 Warszawa
Tel: + 48 22 213 11 45

Portugal

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A
Alameda da Beloura
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15
P-2710-693 Sintra
Tel: + 351 21 924 19 19

România

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germania
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemčija
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Slovenská republika

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Nemecko
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Suomi/Finland

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Saksa
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

Sverige

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Tyskland
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Latvija

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vācija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

United Kingdom

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Germany
Tel: + 49 89 6138825 – 0

Lietuva

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
D-82041 Oberhaching
Vokietija
Tel: + 49 89 6138825 - 0

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento já não autorizado