

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatriis 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de lactose (como mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, redondos, biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos:

O clopidogrel é indicado:

- Doentes adultos 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 adultos 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.

Em doentes com risco moderado a elevado de Acidente Isquémico Transitório (AIT) ou Acidente Vascular Cerebral Isquémico (AVC Isquémico) minor

Clopidogrel em combinação com AAS está indicado em:

- Doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT (pontuação IPCD¹ ≥ 4) ou AVC Isquémico minor (NIHSS² ≤ 3) até 24 horas após um AIT ou AVC Isquémico.

Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular

- Em doentes adultos com fibrilhação auricular que têm pelo menos um fator de risco para acidentes vasculares, que não podem receber tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) e que têm um baixo risco hemorrágico, o clopidogrel está indicado em combinação com AAS na prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral.

¹ Idade, Pressão arterial, Características clínicas, Duração e Diagnósticos de Diabetes Mellitus

² Escala de Acidente Vascular Cerebral do *National Institutes of Health*

Para mais informações consultar a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e idosos

O clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg.

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 ou de 600 mg em toma única. Uma dose de carga de 600 mg pode ser considerada em doentes < 75 anos de idade quando se pretende realizar uma intervenção coronária percutânea (ver secção 4.4). O tratamento com clopidogrel deve continuar com 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 ótima 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, seguida de dose única diária de 75 mg de clopidogrel em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos. Para doentes, tratados clinicamente, 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).

Doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT ou AVC Isquémico menor:

Aos doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT (pontuação IPCD2 \geq 4) ou AVC Isquémico menor (NIHSS \leq 3) deve ser dada uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia e AAS (75 mg – 100 mg uma vez por dia). O tratamento com clopidogrel e AAS deve ser iniciado até 24 horas após o acontecimento e deve ser continuado por 21 dias seguindo-se terapia anti-plaquetária única.

Em doentes com fibrilhação auricular, o clopidogrel deve ser administrado numa dose única diária de 75 mg. O AAS (75-100 mg diários) deve ser iniciado e continuado em combinação com clopidogrel (ver secção 5.1).

Se não for tomada uma dose:

- dentro de um período até 12 horas após a última toma: os doentes deverão tomar a dose de imediato e tomar a dose seguinte no horário normal.
- por mais de 12 horas do horário da toma: os doentes deverão tomar a dose seguinte no horário habitual e não tomar a dose a dobrar.

- População pediátrica

O clopidogrel não deve ser utilizado em crianças por motivos de eficácia (ver secção 5.1).

- 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).

Modo de administração

Para uso oral

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso da função hepática grave.
- Hemorragia ativa, 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 reações 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 esteroides (AINEs), incluindo inibidores da Cox-2, ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), ou indutores fortes do CYP2C19 ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como pentoxifilina (ver secção 4.5). Os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente, para se detetarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A coadministração 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 eletiva para a qual não seja desejável um efeito antiplaquetário 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 intraocular).

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).

O uso da dose de carga de 600 mg de clopidogrel não é recomendado em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST e ≥ 75 anos de idade devido ao elevado risco de hemorragia nesta população.

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 trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A PTT é uma situação potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmáfereze.

Hemofilia adquirida

Tem sido notificada hemofilia adquirida após a utilização de clopidogrel. Deve ser considerada hemofilia adquirida em casos confirmados de prolongamento isolado do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) com ou sem hemorragia. Doentes com diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida devem ser avaliados e tratados por especialistas e o clopidogrel deverá ser descontinuado.

Acidente vascular cerebral isquémico recente

- *Início da terapêutica*
 - Em doentes com AVC Isquémico menor agudo ou com risco moderado a elevado de AIT, deve iniciar-se terapêutica anti-plaquetária dupla (clopidogrel e AAS) até 24 horas após o início do acontecimento.
 - Não existem dados relativos ao risco-benefício da terapêutica anti-plaquetária dupla a curto prazo em doentes com AVC Isquémico menor agudo ou com risco moderado a elevado de AIT, com histórico de hemorragia intracraniana (não-traumática).
 - Em doentes com AVC Isquémico não-menor deve iniciar-se o clopidogrel em monoterapia apenas 7 dias após o evento.
- *Doentes com AVC Isquémico não-menor (NIHSS > 4)*

Tendo em conta a falta de dados, não é recomendado o uso de terapêutica anti-plaquetária dupla (ver secção 4.1).
- *Doentes com AVC Isquémico menor recente ou com risco moderado a elevado de AIT para os quais a intervenção está indicada ou planeada*

Não há dados que suportem a utilização de terapêutica anti-plaquetária dupla em doentes para os quais o tratamento com endarterectomia carotídea ou trombectomia intravascular está indicado ou em doentes com indicação para trombólise ou terapia anticoagulante. A terapêutica dupla anti-plaquetária não é recomendada nestas situações.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: em doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C19, o clopidogrel nas doses recomendadas forma menos quantidade do metabolito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função das plaquetas. Existem testes disponíveis para identificar os genótipos CYP2C19 do doente.

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

É esperado que o uso de medicamentos que induzem a atividade do CYP2C19 resulte num aumento dos níveis do metabolito ativo de clopidogrel e possa potenciar o risco de hemorragia. Como precaução o uso concomitante de indutores fortes do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5).

Substrato CYP2C8

Recomenda-se precaução nos doentes tratados concomitantemente com clopidogrel e medicamentos do substrato CYP2C8 (ver secção 4.5).

Reações cruzadas entre tienopiridinas

Os doentes devem ser avaliados sobre antecedentes de hipersensibilidade a tienopiridinas (tais como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dado que têm sido notificados casos de reatividade cruzada entre tienopiridinas (ver secção 4.8). As tienopiridinas podem provocar reações alérgicas ligeiras a moderadas tais como erupção cutânea, angioedema ou reação cruzada, ou reações cruzadas hematológicas tais como trombocitopenia e neutropenia. Doentes que desenvolveram anteriormente reações alérgicas e/ou hematológicas a uma tienopiridina podem ter um risco acrescido de desenvolverem a mesma ou outra reação a outra tienopiridina. Aconselha-se a monitorização de sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida a tienopiridinas.

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

O Clopidogrel Viatris contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos associados a risco de hemorragia: existe um aumento do risco de hemorragia devido ao potencial efeito aditivo. Recomenda-se precaução na administração concomitante de medicamentos associados ao risco de hemorragia (ver secção 4.4).

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). Embora a administração de 75 mg diários de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina ou da Razão Normalizada Internacional (INR) em doentes a receber tratamento prolongado com varfarina, a coadministração de clopidogrel com varfarina aumenta o risco de hemorragia devido aos efeitos independentes na hemostase.

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 interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efetuada 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 interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e a heparina, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efetuada 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 interação com outros AINEs, é atualmente pouco claro, a existência, ou não, de um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, para todos os AINEs. Consequentemente a

coadministração de AINEs, incluindo inibidores da Cox-2 e clopidogrel deverá ser encarada com precaução (ver a secção 4.4).

ISRS's: a administração concomitante de ISRS's e clopidogrel deve ser realizada com precaução, dado que os ISRS's afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de hemorragia.

Outras terapêuticas concomitantes:

Indutores do CYP2C19

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito ativo em parte pelo CYP2C19, é esperado que o uso de medicamentos que induzem a atividade desta enzima resulte num aumento dos níveis do metabolito ativo do clopidogrel.

A rifampicina é um indutor forte do CYP2C19, resultando num aumento dos níveis de metabolito ativo do clopidogrel, bem como da inibição plaquetária, a qual, em particular, pode potenciar o risco de hemorragia. Como precaução, o uso concomitante de indutores fortes do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2C19

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito ativo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a atividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito ativo do clopidogrel. A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução o uso concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secções 4.4 e 5.2).

Os medicamentos que são inibidores fortes ou moderados do CYP2C19 incluem, por exemplo, omeprazol e esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidinacarbamazepina e efavirenz.

Inibidores da Bomba de Protões (IBP):

Omeprazol 80 mg administrado uma vez ao dia ao mesmo tempo que o clopidogrel ou com 12 horas de intervalo entre as administrações dos dois medicamentos diminuiu a exposição do metabolito ativo em 45% (dose de carga) e 40% (dose de manutenção). A diminuição foi associada a uma redução na inibição da agregação plaquetária em 39% (dose de carga) e 21% (dose de manutenção). Uma interação similar é esperada entre o esomeprazol e o clopidogrel.

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação 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).

Reduções menos pronunciadas na exposição do metabolito foram observadas com pantoprazol e lansoprazol.

As concentrações plasmáticas de metabolito ativo foram reduzidas em 20% (dose de carga) e 14% (dose de manutenção) durante o tratamento concomitante com pantoprazol 80 mg uma vez ao dia. Isto foi associado a uma redução média da inibição da agregação plaquetária em 15% e 11%, respetivamente. Estes resultados indicam que o clopidogrel pode ser administrado com pantoprazol.

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H₂ - ou antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Terapêutica anti-retroviral (TAR) potenciada: doentes com VIH tratados com terapêutica anti-retroviral (TAR) potenciada apresentam alto risco de eventos vasculares.

Foi observada uma inibição plaquetária significativamente reduzida em doentes infetados pelo VIH tratados com TAR potenciadas com ritonavir ou com cobicistate. Embora a relevância clínica destas

observações seja incerta, existiram notificações espontâneas de doentes infetados pelo VIH tratados com TAR potenciada com ritonavir, que apresentaram eventos re-oclusivos após a desobstrução ou que sofreram eventos trombóticos sob um esquema de tratamento de carga com clopidogrel. A inibição plaquetária média pode ser diminuída com o uso concomitante de clopidogrel e ritonavir. Desta forma, o uso concomitante de clopidogrel com terapêuticas TAR potenciadas deve ser desencorajado.

Outros medicamentos: foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interações farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel com atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a atividade 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.

Os dados recolhidos do estudo CAPRIE, indicam que a fenitoína e a tolbutamida que são metabolizados pelo CYP2C9 podem ser coadministradas em segurança com o clopidogrel.

Medicamentos do substrato CYP2C8: clopidogrel demonstrou aumentar a exposição à repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos *in vitro* demonstraram que o aumento à exposição de repaglinida se deve à inibição do CYP2C8 pelo metabolito glucoronido de clopidogrel. A administração concomitante de clopidogrel e fármacos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (ex., repaglinida, paclitaxel) deve ser tida em consideração com precaução devido ao risco de aumento das concentrações no plasma (ver secção 4.4).

Para além da informação relativa às interações específicas do fármaco acima descritas, não foram realizados estudos de interação com o clopidogrel e alguns fármacos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica. 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), antiepiléticos, e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

Tal como com outros inibidores orais do P2Y₁₂, a coadministração de agonistas opióides, tem o potencial de retardar e reduzir a absorção do clopidogrel presumivelmente devido ao esvaziamento gástrico lento. A relevância clínica é desconhecida. Considerar o uso parentérico de um agente antiagregante plaquetário, em doentes com síndrome coronária aguda que necessitem de coadministração de morfina ou outros agonistas opióides.

Rosuvastatina: o clopidogrel demonstrou aumentar a exposição dos doentes à rosuvastatina em 2 vezes (AUC) e 1,3 vezes (C_{max}) após a administração de uma dose de 300 mg de clopidogrel e em 1,4 vezes (AUC) sem efeito na C_{max} após a administração repetida de uma dose de 75 mg de clopidogrel.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver a secção 5.3).

Amamentação

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 Viartis.

Fertilidade

O clopidogrel não demonstrou causar alterações na fertilidade em estudos com animais.

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

Resumo do perfil de segurança

A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 44 000 doentes, que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 12 000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, no estudo CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. As reações adversas clinicamente relevantes que foram observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos de seguida. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reações adversas.

A hemorragia é o efeito indesejável 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 semelhante para o clopidogrel e para o AAS.

No estudo CURE não se verificou um excesso de hemorragias *major*, com clopidogrel mais AAS, nos 7 dias após cirurgia de *bypass* coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia. 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 mais ácido acetilsalicílico e 6,3% para placebo mais ácido acetilsalicílico.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel mais ácido acetilsalicílico *versus* o grupo placebo + AAS. A incidência de hemorragias *major* foi semelhante entre os dois grupos. 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.

No ACTIVE-A, a taxa de hemorragias *major* foi maior no grupo clopidogrel + AAS do que no grupo placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). As hemorragias *major* foram na sua maioria de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS), sobretudo do trato gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Houve um excesso de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS quando comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% versus 0,8%, respetivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de hemorragias fatais (1,1% no grupo clopidogrel + AAS e 0,7% no grupo placebo + AAS) e nos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos (0,8% e 0,6%, respetivamente), entre grupos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, desconhecidos*
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica/Pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, granulocitopenia, anemia
Cardiopatias				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoplástica / enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao clopidogrel*
Doenças do sistema imunitário				Reações anafilactóides, doença do soro, reatividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)*, síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em doentes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa)*
Perturbações do foro psiquiátrico				Estados confusionais e alucinações
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações de paladar, ageusia
Afeções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intraocular, retiniana)		

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, desconhecidos*
Afeções 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 trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica
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
Afeções hepatobiliares				Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódosos negros	Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bolhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, Pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Ginecomastia
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrose), artralgia, artrite, mialgia

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, desconhecidos*
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		

* Informação relativa a clopidogrel com frequência “desconhecida”.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

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 atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efetuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiagregantes plaquetários excluindo heparina, Código ATC: B01AC-04.

Mecanismo de ação

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 ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabolito do clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (“ADP”) ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂, e a subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afetadas 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 ativação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

Uma vez que o metabolito ativo 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.

Efeitos farmacodinâmicos

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.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do clopidogrel foram avaliadas em 7 estudos clínicos de dupla ocultação com 100.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT e ACTIVE-A 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 selecionados 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 (objetivo 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 objetivo 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 afetada 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 objetivo 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 (objetivo 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, respetivamente. 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária) 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária). 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 objetivo 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 objetivo 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 objetivo 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 fatorial 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 eletrocardiograma 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 objetivos co-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% \geq 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% respetivamente. Este benefício foi consistente em todas as idades, para ambos os sexos e com ou sem fibrinolíticos e foi observado nas primeiras 24 horas.

Troca de agentes inibidores P2Y₁₂ no Síndrome Coronário Agudo

A mudança de um inibidor do recetor P2Y₁₂ mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina, após a fase aguda no Síndrome Coronário Agudo (SCA), foi avaliada em dois estudos aleatorizados iniciados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL ACS - com dados de resultados clínicos.

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores mais potentes como P2Y₁₂, ticagrelor e prasugrel, nos seus estudos fundamentais, está relacionado com uma redução significativa em eventos isquémicos recorrentes (incluindo trombose de stent aguda e subaguda, infarto de miocárdio e revascularização urgente). Embora o benefício isquémico seja consistente durante todo o primeiro ano, observou-se uma maior redução na recorrência isquémica após Síndrome Coronária Aguda durante os dias iniciais após o início do tratamento. Por contraste, as análises posteriores ao evento demonstraram aumentos com significado estatístico no risco de sangramento com inibidores P2Y₁₂ mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós- Síndrome Coronária Aguda. TOPIC e TROPICAL-ACS foram concebidos para ajudar a minimizar eventos hemorrágicos embora mantendo a eficácia.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

Este estudo iniciado pelo investigador, aberto e aleatorizado, incluiu doentes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Doentes tratados com aspirina e um bloqueador P2Y₁₂ mais potente e sem eventos adversos ao fim de um mês, foram requeridos a trocar a aspirina em dose fixa com clopidogrel (troca de terapia anti-plaquetária dupla (TAPD)) ou a continuarem o seu esquema terapêutico (TAPD inalterado).

Em geral, analisaram-se 645 de 646 doentes com STEMI (infarto do miocárdio por elevação de segmentos ST) ou NSTEMI (infartos de miocárdio por elevação de segmentos não ST) ou angina instável (redução TAPD ($n=322$); TAPD inalterada ($n=323$)). Foi feito o acompanhamento durante um ano em 316 doentes (98,1%) no grupo de TAPD reduzida e 318 doentes (98,5%) no grupo de TAPD inalterada. O acompanhamento médio para ambos os grupos foi de 359 dias. As características do coorte estudado foram semelhantes nos dois grupos.

O resultado principal, um composto de morte cardiovascular, trombose, revascularização urgente e BARC (Bleeding Academic Research Consortium *Consórcio Académico de Pesquisa sobre*

Sangramento) hemorragia ≥ 2 depois de 1 ano de Síndrome Coronária Aguda, ocorreu em 43 doentes (13,4%) no grupo de TAPD reduzida e em 85 doentes (26,3%) no grupo TAPD inalterado ($p < 0,01$). Esta diferença estatisticamente significativa foi orientada principalmente por menos episódios de sangramento, sem diferença relatada nos parâmetros isquêmicos ($p = 0,36$), enquanto em BARC ≥ 2 o sangramento ocorreu com menor frequência no grupo de TAPD reduzida (4,0%) versus 14,9% no grupo TAPD ($p < 0,01$). Os episódios de sangramento definidos todos como BARC ocorreram em 30 doentes (9,3%) no grupo de TADP reduzida e em 76 doentes (23,5%) no grupo TAPD inalterada ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes* [Teste de resposta à inibição plaquetária no Tratamento Crônico Antiplaquetário para Síndromes Coronárias Agudas])

Este ensaio aleatorizado, aberto incluiu 2,610 doentes com SCA com biomarcadores positivos após angioplastia coronária com êxito. Os doentes foram aleatorizados para receberem tanto prasugrel 5 ou 10 mg/d (Dias 0-14) ($n = 1306$), ou prasugrel 5 ou 10 mg/d (Dias 0-7) depois reduzir para clopidogrel 75 mg/d (Dias 8-14) ($n = 1304$), em combinação com ASA (< 100 mg/dia). No Dia 14, foi realizado o teste de função plaquetária (TFP). Os doentes em prasugrel exclusivo continuaram em prasugrel durante 11,5 meses.

Os doentes em doses reduzidas foram submetidos a teste de alta reatividade plaquetária (ARP). Se $ARP \geq 46$ unidades, as doses dos doentes voltaram a aumentar para prasugrel 5 ou 10 mg/d durante 11,5 meses; se $ARP < 46$ unidades, os doentes continuaram em clopidogrel 75 mg/d durante 11,5 meses. Portanto, o ramo de redução controlada teve doentes tanto em prasugrel (40%) como clopidogrel (60%). Todos os doentes continuaram com aspirina e foram acompanhados durante um ano.

O parâmetro principal (a incidência combinada de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, trombose e grau de sangramento BARC ≥ 2 a 12 meses) foi atingido demonstrando não-inferioridade. Noventa e cinco doentes (7%) no grupo de redução controlada e 118 doentes (9%) no grupo de controlo (p não-inferioridade = 0.0004) tiveram um episódio. A redução controlada não resultou num maior risco combinado de eventos isquêmicos (2,5% no grupo de redução vs 3,2% no grupo de controlo; p não-inferioridade = 0,0115), nem no parâmetro secundário BARC de sangramento ≥ 2 (5%) no grupo de redução versus 6% no grupo de controlo ($p = 0,23$). A incidência cumulativa de episódios de sangramento (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo de redução controlada versus 11% (137 eventos) no grupo de controlo ($p = 0,14$).

Terapêutica Anti-Plaquetária Dupla (TAPD) em AVC Isquêmico minor agudo ou com risco moderado a elevado de AIT

Foi avaliada a TAPD com combinação de clopidogrel e AAS como tratamento preventivo de Acidente Vascular Cerebral após um AVC Isquêmico minor agudo ou com risco moderado a elevado de AIT em dois estudos aleatorizados patrocinados por investigadores (ISS) - CHANCE e POINT - com dados relativos a segurança clínica e eficácia.

CHANCE (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Este ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado por placebo, incluiu 5.170 doentes chineses com AIT agudo (pontuação IPCD2 ≥ 4) ou com AVC Isquêmico minor agudo (NIHSS ≤ 3). Doentes dos dois grupos receberam AAS sem ocultação no dia 1 (com intervalo de doses de 75 a 300 mg ao critério do médico prescritor). Os doentes associados aleatoriamente ao grupo clopidogrel - AAS receberam uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel no dia 1, seguida de uma dose de 75 mg de clopidogrel por dia nos dias 2 a 90 e uma dose de 75 mg de AAS por dia nos dias 2 a 21. Os doentes associados aleatoriamente ao grupo de AAS receberam uma versão placebo de clopidogrel nos dias 1 a 90 e uma dose de 75 mg de AAS por dia nos dias 2 a 90.

O resultado primário de eficácia foi qualquer novo acontecimento de AVC (isquêmico ou hemorrágico) nos primeiros 90 dias após um AVC minor agudo ou um AIT com risco moderado a severo. Este ocorreu em 212 doentes (8,2%) do grupo clopidogrel-AAS em comparação com 303

doentes (11,7%) no grupo AAS (*hazard ratio* [HR], 0,68; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,57 a 0,81; P<0,001). Ocorreu um AVC Isquêmico em 204 doentes (7,9%) no grupo clopidogrel-AAS em comparação com 295 doentes (11,4%) no grupo AAS (HR, 0,67; IC de 95%, 0,56 to 0,81; P<0,001). Ocorreu um AVC hemorrágico em 8 doentes em cada um dos dois grupos em estudo (0,3% em cada grupo). Ocorreu uma hemorragia moderada a grave em sete doentes (0,3%) no grupo clopidogrel-AAS e em oito doentes (0,3%) do grupo AAS (P=0,73). A taxa de qualquer evento hemorrágico foi de 2,3% no grupo clopidogrel-AAS em comparação com 1,6% no grupo AAS (HR, 1,41; IC de 95%, 0,95 a 2,10; P = 0,09).

POINT (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Este ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado por placebo, incluiu 4.881 doentes internacionais com AIT agudo (pontuação IPCD2 \geq 4) ou com AVC Isquêmico menor (NIHSS \leq 3). Todos os doentes dos dois grupos receberam AAS sem ocultação do dia 1 ao 90 (com intervalo de doses de 50 a 325 mg ao critério do médico prescriptor). Os doentes associados aleatoriamente ao grupo clopidogrel receberam uma dose de carga de 600 mg de clopidogrel no dia 1, seguida de uma dose de 75 mg de clopidogrel por dia nos dias 2 a 90. Os doentes associados aleatoriamente ao grupo de placebo receberam uma versão placebo de clopidogrel nos dias 1 a 90.

O resultado primário de eficácia foi um conjunto de eventos isquêmicos major (AVC Isquêmico, EM ou morte por um evento isquêmico vascular) até ao dia 90. Este ocorreu em 121 doentes (5,0%) a receber clopidogrel e AAS em comparação com 160 doentes (6,5%) a receber apenas AAS (HR, 0,75, IC de 95%, 0,59 a 0,95 P=0,02). O resultado secundário de um AVC Isquêmico ocorreu em 112 doentes (4,6%) a receber clopidogrel e AAS em comparação com 155 doentes (6,3%) a receber apenas AAS (HR, 0,72; IC de 95%, 0,56 a 0,92; P = 0,01). O resultado primário de segurança de hemorragia major ocorreu em 23 dos 2.432 doentes (0,9%) a receber clopidogrel e AAS e em 10 dos 2.449 (0,4%) dos doentes a receber apenas AAS (HR, 2,32; IC de 95%, 1,10 a 4,87; P = 0,02). Ocorreram hemorragias menores em 40 doentes (1,6%) a receber clopidogrel e AAS e em 13 doentes (0,5%) a receber apenas AAS (HR, 3,12; IC de 95%, 1,67 a 5,83; P < 0,001).

Análise Cronológica CHANCE e POINT

Não houve benefício na eficácia da continuação da TAPD para além de 21 dias. Foi feita uma distribuição ao longo do tempo dos principais eventos isquêmicos e das hemorragias major por tratamento associado para analisar o impacto a curto prazo do TAPD.

Tabela 1 - Distribuição cronológica dos principais eventos isquêmicos e hemorragias major por tratamento associado no CHANCE e POINT

Resultados CHANCE e POINT	Tratamento associado	Nº de eventos			
		Total	1ª semana	2ª semana	3ª semana
Eventos isquêmicos major	AAS (n=5,035)	458	330	36	21
	CLP+AAS (n=5,016)	328	217	30	14
	Diferença	130	113	6	7
Hemorragias major	AAS (n=5,035)	18	4	2	1
	CLP+AAS (n=5,016)	30	10	4	2
	Diferença	-12	-6	-2	-1

Fibrilhação auricular

Os estudos ACTIVE-W e ACTIVE-A, diferentes estudos no programa ACTIVE, incluíram doentes com fibrilhação auricular (FA) que tinham pelo menos um fator de risco para a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais. Baseado nos critérios de inclusão, os médicos incluíram doentes no ACTIVE-W se fossem candidatos a tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) (tal como varfarina). O estudo

ACTIVE-A incluiu doentes que não podiam receber tratamento com AVK uma vez que estavam impossibilitados ou demonstraram vontade em não o fazer.

O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento anticoagulante com antagonistas da vitamina K foi mais eficaz do que o clopidogrel com AAS.

O estudo ACTIVE-A (N=7.554) foi um estudo multicêntrico, randomizado, de dupla ocultação controlado por placebo que comparou clopidogrel 75 mg/dia + AAS (N=3.772) ao placebo + AAS (N=3.782). A dose recomendada para o AAS foi de 75 a 100 mg/dia. Os doentes foram tratados até 5 anos.

Os doentes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam FA documentada, isto é, ou FA permanente ou pelo menos 2 episódios de FA intermitente nos 6 meses anteriores, e que tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade \geq 75 anos ou entre os 55 e os 74 anos e diabetes mellitus a necessitar de terapêutica medicamentosa, ou Enfarte Agudo do Miocárdio anterior ou doença arterial coronária documentada; tratados para hipertensão sistémica; acidente vascular cerebral prévio, acidente isquémico transitório, ou embolia sistémica que não do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda $<$ 45%; ou doença periférica vascular documentada. O resultado CHADS₂ médio foi de 2.0 (intervalo 0-6).

O maior critério de exclusão de doentes foi úlcera péptica documentada nos 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral prévia; trombocitopenia significativa (contagem de plaquetas $<$ 50 x 10⁹/l); requisito para fazer clopidogrel ou anticoagulantes orais (ACO); ou intolerância a qualquer um dos dois compostos.

Setenta e três por cento (73%) dos doentes incluídos no estudo ACTIVE-A foram impossibilitados de tomar AVK devido a avaliação médica, impossibilidade de cumprir com a monitorização do INR (rácio internacional normalizado), predisposição para quedas ou trauma na cabeça, ou risco específico de hemorragia; para 26% dos doentes, a decisão do médico baseou-se na vontade dos doentes em não tomar AVK.

A população de doentes incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi de 71 anos de idade e 41,6% das doentes tinham \geq 75 anos de idade. Um total de 23,0% dos doentes recebeu tratamento com antiarrítmicos, 52,1% de beta-bloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

O número de doentes que atingiu o objetivo primário (tempo até à ocorrência de um acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, embolismo sistémico que não do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS (redução relativa do risco de 11,1%; 95% IC de 2,4% a 19,1%; p=0,013) essencialmente devido a uma grande redução na incidência de acidentes vasculares cerebrais. Os acidentes vasculares cerebrais ocorreram em 296 (7,8%) dos doentes a receber clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) nos doentes a receber placebo + AAS (redução do risco relativo, 28,4%; 95% IC, 16,8% a 38,3%; p=0,00001).

População pediátrica

Num estudo de escalonamento de dose em 86 recém nascidos ou crianças até aos 24 meses com risco de trombose (PICOLO), o clopidogrel foi avaliado em doses consecutivas de 0,01; 0,1 e 0,2 mg/kg em recém nascidos e crianças, e em doses de 0,15 mg/kg apenas em recém nascidos. A dose de 0,2 mg/kg atingiu a inibição média de 49,3% (5 μ M agregação plaquetária induzida por ADP) que foi comparada à dos adultos a tomar 75 mg/dia.

Num estudo randomizado, duplamente cego, em grupos paralelos (CLARINET), 906 doentes pediátricos (recém nascidos e crianças) com doença cardíaca congénita cianótica atenuada com um *shunt* arterial sistémico-pulmonar foram randomizados para receber clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) ou placebo (n=439) em simultâneo com uma terapêutica base até ao procedimento cirúrgico seguinte. O tempo médio entre a cirurgia paliativa de colocação do *shunt* e a primeira administração da medicação do estudo foi de 20 dias. Aproximadamente 88% dos doentes receberam concomitantemente AAS (intervalo de 1 a 23 mg/kg/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos no objetivo composto primário de

mortalidade, trombose do *shunt* ou em intervenção cardíaca antes dos 120 dias de idade após um evento de origem trombótica (89 [19,1%] para o grupo clopidogrel e 90 [20,5%] para o grupo placebo) (ver secção 4.2). A hemorragia foi o efeito indesejável mais frequentemente notificado quer no grupo clopidogrel quer no grupo placebo; contudo, não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia entre os grupos. No seguimento de segurança a longo prazo deste estudo, 26 doentes com o *shunt* ainda colocado ao um ano de idade receberam clopidogrel até aos 18 meses. Durante este período de seguimento não foram registadas preocupações adicionais de segurança.

Os ensaios clínicos CLARINET e PICOLO foram efetuados com uma solução reconstituída de clopidogrel. Num estudo de biodisponibilidade relativa em adultos, a solução reconstituída de clopidogrel revelou uma taxa de absorção ligeiramente mais elevada e de duração semelhante do principal metabolito circulante (inativo) quando comparado com o comprimido autorizado.

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 ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respetivamente). *In vitro*, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações.

Biotransformação

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 inativo (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 ativo, um derivado tiólico do clopidogrel. O metabolito ativo é formado sobretudo pelo CYP2C19 com contribuições de outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabolito tiólico ativo, que foi isolado *in vitro*, liga rapidamente e de forma irreversível aos recetores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

A C_{max} do metabolito ativo é duas vezes maior após a uma dose de 300 mg de dose de carga de clopidogrel como é após 4 dias de dose de manutenção de clopidogrel a 75 mg. A C_{max} ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioativamente através do ^{14}C , verificou-se uma taxa de 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 (inativo) foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas.

Farmacogenética

O CYP2C19 está envolvido na formação do metabolito ativo e do metabolito intermédio 2-oxo-clopidogrel. A farmacocinética do metabolito ativo 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 são não funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para

a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucasianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são menos frequentes e incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8. Um doente com um estado de metabolizador fraco possuirá 2 alelos com perda de função como definido anteriormente. As frequências publicadas para os genótipos CYP2C19 metabolizadores fracos são de aproximadamente 2% para os Caucasianos, 4% para Negros e 14% para Asiáticos. Existem testes disponíveis para determinar os genótipos do CYP2C19 dos doentes.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos saudáveis, 10 em cada 1 dos 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultra-rápido, extenso, intermédio e fraco), avaliou a farmacocinética e a resposta antiplaquetária utilizando doses de 300 mg, seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, cada para um total de 5 dias (estado estacionário). Não foram observadas diferenças substanciais na exposição do metabolito ativo e a inibição média da agregação plaquetária (IAP) entre os metabolizadores ultra-rápido, extenso ou intermédio. Em metabolizadores fracos, a exposição do metabolito ativo diminuiu 63-71% comparado com os metabolizadores extensos. Após o regime dose de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias diminuíram nos metabolizadores fracos com IAP média (5 μ M ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 37% (24 horas) e 60% (Dia 5) nos metabolizadores intermédios. Quando os metabolizadores fracos receberam um regime de 600 mg/150 mg, a exposição ao metabolito ativo foi maior no que no regime de 300 mg/75 mg. Adicionalmente, IAP foi de 32% (24 horas) e 61% (Dia 5) que foram maiores do que nos metabolizadores fracos a receber o regime de 300 mg/75 mg, e foi similar aos outros grupos de metabolizadores do CYP2C19 a receber o regime de 300 mg/75 mg. Um regime de dose apropriado para esta população de doentes não foi estabelecido nos resultados finais dos ensaios clínicos.

Numa meta-análise incluindo 6 estudos de 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado estacionário, consistente com os resultados acima, foi demonstrada que a exposição ao metabolito ativo diminuiu em 28% para os metabolizadores intermédios e 72% para metabolizadores fracos enquanto que a inibição da agregação plaquetária (5 μ M ADP) diminuiu com diferenças de 5,9% e 21,4% na IAP, respetivamente quando comparado com os metabolizadores extensos.

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliada em estudos prospetivos, randomizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de genotipificação: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos de coortes.

No TRITON-TIMI 38 e em 3 dos estudos de coortes (Collet, Sibbing, Giusti) um grupo combinado de doentes com estado de metabolizador intermédio ou fraco teve uma taxa superior de acidentes cardiovasculares (morte, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) ou trombose de *stent* comparado com metabolizadores extensos.

No CHARISMA e num estudo de coortes (Simon) foi observado um aumento do número de acontecimentos apenas nos metabolizadores fracos quando comparado com os metabolizadores extensos.

No CURE, CLARIY, ACTIVE-A e num dos estudos de coortes (Trenk) não se observou um aumento no número de acontecimentos com base no estado do metabolizador.

Nenhuma destas análises foi adequadamente dimensionada para detetar diferenças nos resultados nos metabolizadores fracos.

Populações especiais

A farmacocinética do metabolito ativo 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 atividade 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, efetuados com clopidogrel marcado radioativamente, mostraram que o composto de origem ou os seus metabolitos são excretados pelo leite. Consequentemente, um efeito direto (toxicidade moderada), ou um efeito indireto (menor palatibilidade), não podem ser excluídos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Interior: Hidroxipropilcelulose (E463)
Manitol (E421)
Crospovidona (tipo A)
Ácido cítrico mono-hidratado
Macrogol 6000
Celulose microcristalina
Ácido esteárico
Talco

Revestimento:

Hipromelose (E464)
Lactose mono-hidratada
Triacetina (E1518)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Em blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio, conservar a temperatura inferior a 25°C.

Em blisters de alumínio, o medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blister de PVC/PE/PVDC/Alumínio.

Caixas contendo 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dose unitária), 50, 50 x 1 (dose unitária), 56, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

Tiras de blister de PA/ALL/PVC-Alumínio.

Caixas contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/568/001 Caixas de 7 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/002 Caixas de 14 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/003 Caixas de 28 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/004 Caixas de 30 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/005 Caixas de 50 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/006 Caixas de 56 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/007 Caixas de 84 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/008 Caixas de 90 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.

EU/1/09/568/009 Caixas de 100 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/010 Caixas de 7 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/011 Caixas de 14 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/012 Caixas de 28 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/013 Caixas de 30 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/014 Caixas de 50 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/015 Caixas de 56 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/016 Caixas de 84 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/017 Caixas de 90 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/018 Caixas de 100 comprimidos revestidos por película em blister de PA/ALL/PVC/Alu.
EU/1/09/568/019 Caixas de 30 x 1 comprimido revestido por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.
EU/1/09/568/020 Caixas de 50 x 1 comprimido revestido por película em blister de PVC/PE/PVDC/Alu.

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

Data da primeira autorização: 16.10.2009

Data da última renovação: 18.09.2014

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. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grécia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES OU REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- ***Plano de Gestão do Risco (PGR)***

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE BLISTERS DE PVC/PE/PVDC/ALUMÍNIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película
clopidogrel

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimido revestido por película
50 x 1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C

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**

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

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

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Clopidogrel Viartis 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE BLISTERS DE PA/ALL/PVC/ALUMÍNIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos revestidos por película
clopidogrel

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 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

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

EU/1/09/568/010-018

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel Viartis 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU TIRAS
BLISTERS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatris, 75 mg comprimidos revestidos por película
clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel Viatris 75 mg Comprimidos revestidos por película clopidogrel

Leia com atenção todo este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Clopidogrel Viatris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Clopidogrel Viatris
3. Como tomar Clopidogrel Viatris
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Clopidogrel Viatris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Clopidogrel Viatris e para que é utilizado

Clopidogrel Viatris contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetário. As plaquetas são estruturas muito pequenas no sangue, 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 Viatris é utilizado por adultos 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 Viatris 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, 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 poderá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- Se teve sintomas de um AVC que desapareceram num curto período de tempo (também conhecido como acidente isquémico transitório) ou um AVC isquémico de baixa gravidade. O seu médico poderá prescrever-lhe também ácido acetilsalicílico a partir das primeiras 24 horas.
- Se tem um batimento cardíaco irregular, uma condição conhecida por “fibrilhação auricular” e não pode tomar medicamentos conhecidos como “anticoagulantes orais” (antagonistas da vitamina K) que previnem a formação de novos coágulos e o crescimento dos coágulos já existentes. Deve-lhe ter sido dito que os “anticoagulantes orais” são mais eficazes que o ácido acetilsalicílico ou o uso combinado de Clopidogrel Viatris e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito Clopidogrel Viatris mais ácido acetilsalicílico caso não possa tomar “anticoagulantes orais” e não tenha um risco acrescido de hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de tomar o Clopidogrel Viatris

Não tome Clopidogrel Viatris

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- Se tem uma hemorragia ativa, 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 Viatris.

Advertências e precauções

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

- se tem um 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 suscetível 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
- se teve alguma alergia ou reação a qualquer medicamento utilizado para tratar a sua doença.
- se tem historial clínico de hemorragia cerebral não-traumática.

Enquanto está a tomar Clopidogrel Viatris:

- 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 nódoas negras 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 indesejáveis 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 atua, 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 indesejáveis possíveis”).
- O seu médico pode pedir para realizar análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças uma vez que este não funciona.

Outros medicamentos e Clopidogrel Viatris:

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel Viatris ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia tais como:
 - o anticoagulantes orais medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue,
 - o um medicamento anti-inflamatório não esteróide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
 - o heparina, ou qualquer outro medicamento injetável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
 - o ticlopidina, outro medicamento antiplaquetário,
 - o um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (incluindo, mas não restringido a, fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão,
 - o rifampicina (utilizado para tratar infeções graves)
- omeprazol ou esomeprazol, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas,
- efavirenz, ou outros medicamentos anti-retrovirais (utilizados para tratar infeções por VIH)
- carbamazepina, um medicamento para tratar algumas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento utilizado para tratar a depressão,
- repaglinida, medicamento para tratar a diabetes,
- paclitaxel, medicamento para tratar o cancro,
- opióides: enquanto estiver a ser tratado com clopidogrel, deve informar o seu médico antes de lhe ser prescrito qualquer opióide (usado para tratar a dor severa),
- rosuvastatina (usada para diminuir o seu nível de colesterol).

Se teve dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), acidente isquémico transitório ou AVC isquémico de baixa gravidade, pode ser-lhe receitado Clopidogrel Viatris 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 1.000 mg em 24 horas) não deve normalmente causar problema, mas o uso prolongado noutras circunstâncias deve ser discutido com o seu médico.

Clopidogrel Viatris com alimentos e bebidas

O Clopidogrel Viatris pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação

É preferível não tomar este medicamento durante a gravidez.

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

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Caso esteja a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

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 afetada pelo Clopidogrel Viatris.

Clopidogrel Viatris contém lactose:

Se foi informado pelo seu médico de que sofre de intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Clopidogrel Viatris

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada, incluindo para doentes com uma condição chamada de “fibrilação atrial” (batimentos cardíacos irregulares), é de um comprimido de 75 mg de Clopidogrel Viatris por dia, a ser tomado com ou sem alimentos, mas à mesma hora todos os dias.

Se teve uma dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), o seu médico pode receitar-lhe 300 mg ou 600 mg de Clopidogrel Viatris (4 ou 8 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose recomendada é um comprimido de 75 mg de Clopidogrel Viatris por dia, como se descreve acima.

Se teve sintomas de um AVC que desapareceram num curto período de tempo (também conhecido como acidente isquémico transitório) ou um AVC isquémico de baixa gravidade, o seu médico pode prescrever-lhe 300 mg de Clopidogrel Viatris (4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Posteriormente a dose recomendada é de 1 comprimido de 75 mg de Clopidogrel Viatris por dia como descrito acima com ácido acetilsalicílico durante 3 semanas. Depois o médico pode prescrever apenas Clopidogrel Viatris ou apenas ácido acetilsalicílico.

Deve tomar Clopidogrel Viatris durante o tempo que o médico assim o prescrever.

Se tomar mais Clopidogrel Viatris 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 o Clopidogrel Viatris

Se se esquecer de tomar o uma dose de Clopidogrel Viatris e ainda não tiverem passado 12 horas da hora normal da toma, tome o comprimido imediatamente e depois 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 um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Clopidogrel Viatris

Não interrompa o tratamento a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer. 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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

- febre, sinais de infeção 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), hemorragia que aparece debaixo da pele como minúsculos pontos vermelhos e/ou confusão (ver secção 2 “Advertências e precauções”).
- inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão e comichão, bolhas na pele. Isto podem ser sinais de reação alérgica.

O efeito indesejável mais frequente comunicado com Clopidogrel Viatris é a hemorragia. A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódoas negras, hematoma

(hemorragia involgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, na cabeça, no pulmão ou nas articulações.

Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Clopidogrel Viatris

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 atua, 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 “Advertências e precauções”).

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Efeitos indesejáveis frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):

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 indesejáveis raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

Vertigens, mama aumentada no género masculino.

Efeitos indesejáveis muito raros (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas):

Icterícia, dor abdominal grave, com ou sem dores de costas, febre, dificuldade em respirar por vezes associada com tosse, reações alérgicas generalizadas (por exemplo, sensação geral de calor acompanhado de desconforto geral com desmaio), inchaço na boca, bolhas na pele, alergia cutânea, boca inflamada (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações na forma como os alimentos sabem ou perda do paladar.

Efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida (frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis):

Reações de hipersensibilidade com dor no peito ou abdominal, sintomas persistentes de pouco açúcar no sangue.

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Clopidogrel Viatris

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Consulte as condições de conservação na cartonagem.

Se Clopidogrel Viatris for fornecido em blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio, conservar a temperatura inferior a 25°C.

Se Clopidogrel Viatris for fornecido em blisters de alumínio, não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Clopidogrel Viatris

A substância ativa é o clopidogrel. Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (como besilato).

Os outros componentes são (ver secção 2 “Clopidogrel Viatris contém lactose”):

- Núcleo do comprimido: hidroxipropilcelulose, (E463), manitol (E421), crospovidona (tipo A), ácido cítrico mono-hidratado, celulose microcristalina, macrogol 6000, ácido esteárico, talco
- Revestimento do comprimido: lactose mono-hidratada (açúcar do leite), hipromelose (E464), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Clopidogrel Viatris e conteúdo da embalagem

Os comprimidos Clopidogrel Viatris revestidos por película são cor-de-rosa, redondos e biconvexos.

São fornecidos em:

- blisters de PVC/PE/PVDC/Alumínio em caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dose unitária), 50, 50 x 1 (dose unitária), 56, 84, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película, ou
- blisters de PA/ALL/PVC-Alumínio em caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película.

Podem não ser comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricantes

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricantes:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grécia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

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