

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película.  
Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película.

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de lactose e 3,3 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película.

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 12 mg de lactose e 13,2 mg de óleo de rícino hidrogenado

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película.

Cor rosa, redondos, biconvexos, com a gravação “75” numa das faces e a gravação “1171” na outra face.

Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película.

Cor rosa, oblongos, com a gravação “300” numa das faces e a gravação “1332” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

*Prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos:*

O clopidogrel é indicado em:

- 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.

### *Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular*

Em doentes adultos com fibrilhação auricular que têm pelo menos um factor 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.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

- Adultos e idosos

### Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película.

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

### Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de 300 mg de clopidogrel são para ser administrado como dose de carga.

Em doentes com síndrome coronária aguda:

- A terapêutica com clopidogrel na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em toma única, seguida de 75 mg uma vez por dia (com ácido acetilsalicílico, AAS, 75 mg – 325 mg por dia). Dado que doses mais elevadas de ácido acetilsalicílico estão associadas a um maior risco hemorrágico, recomenda-se que a dose de ácido acetilsalicílico não seja superior a 100 mg. A duração óptima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos justificam o seu uso até 12 meses, observando-se o seu benefício máximo aos 3 meses (ver secção 5.1).
- A terapêutica com clopidogrel no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos, seguida de dose única diária de 75 mg de clopidogrel. Para doentes com idade superior a 75 anos o clopidogrel deve ser iniciado sem dose de carga. A terapêutica em associação deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da associação do clopidogrel com o ácido acetilsalicílico além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1).

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 renal  
A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal é limitada (ver secção 4.4).
  - Compromisso hepático  
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 activa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso hepático grave.
- Hemorragia activa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### *Hemorragias e perturbações hematológicas*

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

Se um doente estiver programado para cirurgia electiva para a qual não seja desejável um efeito 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 intra-ocular).

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

#### *Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)*

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

#### *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*

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

### *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenética: Em doentes que são metabolisadores fracos do CYP2C19, o clopidogrel nas doses recomendadas forma menos quantidade do metabolito activo 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 activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do clopidogrel. A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução o uso concomitante de 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).

### *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 reacção 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 reacção a outra tienopiridina. Aconselha-se a monitorização de sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida a tienopiridinas.

### *Compromisso renal*

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

### *Compromisso hepático*

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*

Plavix contém lactose. Doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

*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 tenham 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 efectuada com precaução (ver a secção 4.4). No entanto, o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (ver a secção 5.1).

*Heparina:* num estudo clínico realizado em indivíduos sãos, o clopidogrel não determinou a alteração da dose de heparina, nem alterou o efeito da heparina sobre a coagulação. A coadministração de heparina não produziu qualquer efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida pelo clopidogrel. É possível que exista uma interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e a heparina, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efectuada com precaução (ver a secção 4.4).

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

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

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

*Outras terapêuticas concomitantes:* Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do clopidogrel. A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução o uso concomitante de inibidores fortes ou moderados de 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):**

O 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 activo 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). É esperado que o Esomeprazol tenha uma interação similar com 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 activo 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%, respectivamente. 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 receptores H2 ou antiácidos interfiram com a actividade antiagregante do clopidogrel.

Outros medicamentos: Foram efectuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interacções farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interacções farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel com atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a actividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

Os dados recolhidos do estudo CAPRIE, indicam que a fenitoína e a tolbutamida que são metabolizados pelo CYP2C9 podem ser co-administradas 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 interacções específicas do fármaco acima descritas, não foram realizados estudos de interacção 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), antiepilépticos e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interacções adversas de relevância clínica.

#### **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 directos ou indirectos 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 Plavix.

##### *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 reacções adversas clinicamente relevantes observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidas de seguida. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reacções adversas.

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

No estudo CAPRIE, em doentes tratados com clopidogrel ou com AAS, a incidência global de qualquer hemorragia foi 9,3%. A incidência de casos graves foi 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 tracto 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%, respectivamente). 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%, respectivamente), entre grupos.

##### *Lista tabelada de reacções adversas*

As reacções adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na tabela a seguir. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10000$ ), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.



<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito Raros, desconhecidos</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica/Pancitopénia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A 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 intracranéica (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações de paladar, ageusia
Afecções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intra-ocular, retiniana)		
Afecções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Vasculopatias	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite, hipotensão

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito Raros, desconhecidos</b>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis			Hemorragia do tracto 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
Afecções hepatobiliares				Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de <i>Stevens Johnson</i> , eritema multiforme, pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia	
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artralgia, artrite, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia em locais de injeção			Febre

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muito Raros, desconhecidos</b>
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 actividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correcção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efectuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### *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 activo que inibe a agregação plaquetária. O metabolito activo do clopidogrel inibe selectivamente a ligação do difosfato de adenosina (“ADP”) ao seu receptor plaquetário P2Y<sub>12</sub>, e a subsequente activação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afectadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7 a 10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o *turn-over* plaquetário. A agregação de plaquetas, induzida por outros agonistas além do ADP, é também inibida bloqueando o aumento da activação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

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

#### *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 5 estudos clínicos de dupla ocultação com 88.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY, COMMIT 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 seleccionados para clopidogrel 75 mg/dia ou para o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam ácido acetilsalicílico durante os primeiros dias após o enfarte agudo de miocárdio.

O clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos acidentes isquémicos (objectivo combinado para enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e morte por acidente vascular) quando comparado com o ácido acetilsalicílico. Na análise da intenção de tratamento observaram-se 939 efeitos no grupo do clopidogrel e 1.020 no grupo do ácido acetilsalicílico (redução relativa do risco (RRR) de 8,7%, [ IC 95%: 0,2-16,4%]; p=0,045), o que corresponde a que para cada 1.000 doentes tratados em 2 anos, 10 doentes adicionais [IC: 0-20] seriam protegidos para a ocorrência de um novo acidente isquémico. A análise da mortalidade global como um objectivo secundário, não revelou existir uma diferença estatisticamente significativa entre o clopidogrel (5,8%) e o ácido acetilsalicílico (6,0%).

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

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

### *Síndrome coronária aguda*

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

administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afectada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel e o placebo pela terapêutica concomitante com heparina.

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

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

O número de doentes que atingiram o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel e 1187 (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 2172 doentes (17% da população total do CURE) que passaram pela colocação de um *stent* (*Stent* CURE), os dados mostraram que o clopidogrel comparado com placebo, demonstrou uma redução do risco relativo significativo de 26,2% a favor do clopidogrel para o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária). Além disso o perfil de segurança do clopidogrel neste subgrupo de doentes não levantou nenhuma preocupação em particular. Ou seja os resultados deste subconjunto estão em linha com os resultados globais do ensaio clínico.

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

Em doentes com enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, foram avaliadas a segurança e eficácia do clopidogrel em dois ensaios clínicos, o CLARITY e o COMMIT, aleatorizados, 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;  $n=1752$ ) ou placebo ( $n=1739$ ), ambos em associação com AAS (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objectivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado

com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária.

Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objectivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7% de mulheres e 29,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7% dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7% específicos para a fibrina e 31,1% não específicos para a fibrina); 89,5% heparina; 78,7% beta-bloqueantes; 54,7% IECAs e 63% estatinas.

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

O desenho factorial 2x2 do ensaio clínico COMMIT incluiu 45.852 no prazo de 24 horas após o início dos sintomas suspeitos de enfarte do miocárdio confirmado por um electrocardiograma anormal (isto é elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam clopidogrel (75 mg/dia;  $n=22.961$ ) ou placebo ( $n=22.891$ ), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objectivos 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% respectivamente. Este benefício foi consistente em todas as idades, para ambos os sexos e com ou sem fibrinolíticos e foi observado nas primeiras 24 horas.

#### Troca de agentes inibidores P2Y<sub>12</sub> no Síndrome Coronário Agudo (SCA)

A mudança de um inibidor do receptor P2Y<sub>12</sub> mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina, após a fase aguda no 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 P2Y<sub>12</sub> mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em estudos principais, está relacionado com uma redução significativa de acontecimentos isquémicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de stent (ST), enfarto do miocárdio (IM) e revascularização urgente). Embora o benefício isquémico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, foi observada uma maior redução na recorrência isquémica após SCA, durante os primeiros dias após o início do tratamento. Em contraste, as análises *post-hoc* demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de hemorragia com os inibidores P2Y<sub>12</sub> mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL SCA foram projectados para estudar como mitigar os acontecimentos hemorrágicos, 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 ICP. Doentes tratados com aspirina e um bloqueador P2Y<sub>12</sub> 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).

No total, foram analisados 645 de 646 doentes com STEMI ou NSTEMI ou angina instável (Troca TAPD ( $n = 322$ ); TAPD inalterado ( $n = 323$ )). Foi realizado um seguimento ao fim de um ano para 316 doentes (98,1%) no grupo de troca TAPD e 318 doentes (98,5%) no grupo TAPD inalterado. A

mediana de seguimento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

O objectivo primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e hemorragia BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)  $\geq 2$  em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 doentes (13,4%) no grupo de troca TAPD e em 85 doentes (26,3%) no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente impulsionada por menos acontecimentos hemorrágicos, sem diferença relatada nos *endpoints* isquémicos ( $p = 0,36$ ), enquanto a hemorragia BARC  $\geq 2$ , ocorreu com menos frequência no grupo de troca TAPD (4,0%) versus 14,9% no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ). Os acontecimentos hemorrágicos definidos como todos os BARC, ocorreram em 30 doentes (9,3%) no grupo de troca TAPD e em 76 doentes (23,5%) no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ).

### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Este estudo aberto e randomizado incluiu 2.610 doentes com biomarcadores positivos para SCA, após ICP bem-sucedida. Os doentes foram aleatorizados para receber ou prasugrel 5 ou 10 mg / dia (Dias 0-14) ( $n = 1309$ ), ou prasugrel 5 ou 10 mg / dia (Dias 0-7) sendo de seguida trocados para clopidogrel 75 mg / dia (Dias 8-14) ( $n = 1309$ ), em combinação com ASA ( $< 100$  mg / dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária (TFP). Os doentes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

Os doentes sujeitos a troca foram submetidos a testes de alta reatividade plaquetária (ARP). Se as unidades  $ARP \geq 46$ , os doentes foram indicados a voltar para prasugrel 5 ou 10 mg / dia durante 11,5 meses; se  $ARP < 46$  unidades, os doentes continuaram com clopidogrel 75 mg / dia durante 11,5 meses. Desta forma, o braço de troca apresentava doentes com prasugrel (40%) ou clopidogrel (60%). Todos os doentes continuaram com aspirina e foram acompanhados por um ano.

O *endpoint* primário (a incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hemorragia BARC de grau  $\geq 2$  aos 12 meses) foi atingido, demonstrando não inferioridade - Noventa e cinco doentes (7%) no grupo de troca e 118 doentes (9%) no grupo controlo ( $p$  não inferioridade = 0,0004), tiveram um evento. A troca não resultou num aumento do risco combinado de acontecimentos isquémicos (2,5% no grupo de troca versus 3,2% no grupo controlo;  $p$  não inferioridade = 0,0115), nem no resultado secundário principal de hemorragia BARC  $\geq 2$  ((5%) no grupo de troca versus 6% no grupo controlo ( $p = 0,23$ )). A incidência cumulativa de todos os acontecimentos hemorrágicos (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo de troca versus 11% (137 eventos) no grupo controlo ( $p = 0,14$ ).

### *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 factor 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 aleatorizados 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 factores 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 fracção de ejeção ventricular esquerda  $< 45\%$ ; ou doença periférica vascular documentada. O resultado CHADS<sub>2</sub> 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  $< 50 \times 10^9/l$ ); 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 anti-arrítmicos, 52,1% de beta-bloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

O número de doentes que atingiu o objectivo 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  $\mu$ 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 aleatorizados 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 objectivo 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 secundário 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 efectuados 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 (inactivo) 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 (inactivo) ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respectivamente). *In vitro*, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações.

### 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 inactivo (85% dos metabolitos circulantes), e uma mediada por múltiplos citocromos P450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado num metabolito intermédio, o 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabolito intermédio 2-oxo-clopidogrel resulta na formação do metabolito activo, um derivado tiólico do clopidogrel. O metabolito activo é formado sobretudo pelo CYP2C19 com contribuições de outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabolito tiólico activo, que foi isolado *in vitro*, liga rapidamente e de forma irreversível aos receptores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

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

### Farmacogenética

O CYP2C19 está envolvido na formação do metabolito activo e do metabolito intermédio 2-oxo clopidogrel. A farmacocinética do metabolito activo do clopidogrel e os seus efeitos antiplaquetários, tal como medido pelos ensaios *ex vivo* de agregação plaquetária, variam de acordo com o genótipo CYP2C19.

O alelo CYP2C19\*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucásianos (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 Caucásianos, 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 (ultrápido, extenso, intermédio e fraco), avaliaram 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 activo e a inibição média da agregação plaquetária (IAP) entre os metabolizadores ultrápido, extenso ou intermédio. Em metabolizadores fracos, a exposição do metabolito activo 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 µM 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 activo 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 activo diminuiu em 28% para os metabolizadores intermédios e 72% para metabolizadores fracos enquanto que a inibição da agregação plaquetária (5 µM ADP) diminuiu com diferenças de 5,9% e 21,4% na IAP, respectivamente quando comparado com os metabolizadores extensos.

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliado em estudos prospectivos, aleatorizados 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=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos coorte.

No TRITON-TIMI 38 e em 3 dos estudos coorte (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 coorte (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 coorte (Trenk) não se observou um aumento no número de acontecimentos com base no estado do metabolizador.

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

### Populações especiais

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

#### *Compromisso 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 hepático*

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 vómitos).

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

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Interior:*

Manitol (E421)  
Macrogol 6 000  
Celulose microcristalina  
Óleo de rícino hidrogenado  
Hidroxipropilcelulose pouco substituída

#### *Revestimento:*

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

#### *Agente polidor:*

Cera de carnaúba

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Em blisters de PVC/PVDC/alumínio, conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película

Tiras de blister de PVC/PVDC/Alumínio ou de alumínio, dentro de caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

Blister perfurado de dose unitária de PVC/PVDC/Alumínio ou de alumínio em embalagens de cartão contendo 50x1 comprimidos revestidos por película.

Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película

Blister perfurado de dose unitária de alumínio em embalagens de cartão contendo 4x1, 10x1, 30x1 e 100x1 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
França

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/98/069/001 - Caixa de 28 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/002 - Caixa de 50x1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/003 - Caixa de 84 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/004 - Caixa de 100 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/005 - Caixa de 30 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/006 - Caixa de 90 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/007 - Caixa de 14 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/0011 - Caixa de 7 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/013 - Caixa de 28 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/014 - Caixa de 50x1 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/015 - Caixa de 84 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/016 - Caixa de 100 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/017 - Caixa de 30 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio

EU/1/98/069/018 - Caixa de 90 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/019 - Caixa de 14 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/020 - Caixa de 7 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/018 - Caixa de 90 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/019 - Caixa de 14 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/020 - Caixa de 7 Comprimidos revestido por película em blister de alumínio

Plavix 300 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/98/069/008 – Caixa de 4x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio  
EU/1/98/069/009 - Caixa de 30x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio  
EU/1/98/069/010 – Caixa de 100x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio  
EU/1/98/069/012 – Caixa de 10x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio

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

Data da primeira autorização: 15 de Julho de 1998

Data da última renovação: 15 de Julho de 2008

**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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

- Plavix 75 mg, comprimidos revestidos por película

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

Delpharm Dijon  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
França

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK  
Reino Unido

Sanofi S.p.A.  
Strada Statale 17, Km 22  
67019 Scoppito (AQ) – Itália

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36 avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
França

- Plavix 300 mg, comprimidos revestidos por película

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

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 E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados 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****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película  
clopidogrel

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

Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (sob a forma hidrogenosulfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
50x1 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
7 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**

VAL. {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C (para blisters de PVC/PVDC/alumínio)  
Ou sem precauções especiais de conservação (para blisters de alumínio).

**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**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie - F-75008 Paris  
França

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

EU/1/98/069/001 28 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/002 50x1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu

EU/1/98/069/003 84 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/004 100 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/005 30 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/006 90 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/007 14 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/011 7 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC/Alu  
EU/1/98/069/013 28 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/014 50x1 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/015 84 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/016 100 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/017 30 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/018 90 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/019 14 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio  
EU/1/98/069/020 7 comprimidos revestidos por película em blister de alumínio

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote número:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Plavix 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:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”  
(caixas de 7, 14, 28 ou 84 comprimidos)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Plavix, 75 mg comprimidos revestidos por película  
clopidogrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Clir SNC

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**5. OUTRAS**

Dias de calendário

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom

Semana 1

Semana 2 (para embalagens de 14, 28 e 84 comprimidos)

Semana 3 (para embalagens de 28 e 84 comprimidos)

Semana 4 (para embalagens de 28 e 84 comprimidos)

**INDICAÇÕES MINIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**  
**BLISTER/Caixas de 30, 50x1, 90 ou 100 comprimidos**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Plavix 75 mg comprimidos revestidos por película  
clopidogrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Clir SNC

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PLAVIX 300 mg comprimidos revestidos por película  
clopidogrel

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

Cada comprimido contém: 300 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

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

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

40x1 comprimidos revestidos por película  
30x1 comprimidos revestidos por película  
100x1 comprimidos revestidos por película  
10x1 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**

VAL.

**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**

Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie - F-75008 Paris  
França

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

EU/1/98/069/008 4x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio

EU/1/98/069/009 30x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio

EU/1/98/069/010 100x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio

EU/1/98/069/012 10x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária de alumínio

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Plavix 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:

NN:

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

**Blister /caixas de 4x1, 10x1, 30x1 ou 100x1 comprimidos**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

PLAVIX 300 mg comprimidos revestidos por película  
clopidogrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Clir SNC

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Plavix 75 mg Comprimidos revestidos por película clopidogrel

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Plavix e para que é utilizado**

Plavix contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetários. 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).

Plavix é utilizado em 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 Plavix 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 deverá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- 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 Plavix e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito Plavix 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 Plavix

### Não tome Plavix

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na seção 6).
- Se tem uma hemorragia activa, como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral.
- Se sofrer de uma doença grave do fígado.

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

### Advertências e precauções:

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

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

Enquanto está a tomar Plavix:

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

### Crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Plavix:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

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

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia tais como:

- anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue

- um medicamento anti-inflamatório não esteróide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou qualquer outro medicamento injectável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- ticlopidina, outro medicamento antiplaquetário,
- um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (incluindo, mas não restringido a, fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão,
- omeprazol ou esomeprazol, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções fúngicas,
- efavirenz, medicamento para tratar infecções por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana),
- 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.

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

#### **Plavix com alimentos e bebidas**

O Plavix 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 Plavix. Se ficar grávida durante o tratamento com Plavix, 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 afectada pelo Plavix.

#### **Plavix contém lactose**

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

Plavix contém óleo de rícino hidrogenado

Este pode causar problemas de estômago ou diarreia.

### **3. COMO TOMAR PLAVIX**

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

A dose recomendada, incluindo doentes com uma condição designada de fibrilação auricular (um batimento cardíaco irregular), é de um comprimido de 75 mg de Plavix por dia tomado por via oral com ou sem alimentos e 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 de Plavix (1 comprimido de 300 mg ou 4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose recomendada é um comprimido de 75 mg de Plavix por dia como acima descrito.

Deve tomar Plavix durante o tempo que o médico assim o prescrever.

#### **Se tomar mais Plavix 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 Plavix**

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

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

Para as embalagens de 7, 14, 28 e 84 comprimidos, pode verificar o dia em que pela última vez tomou Plavix, consultando o calendário impresso no Blister.

#### **Se parar de tomar Plavix**

**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 secundários possíveis**

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

#### **Contacte imediatamente o seu médico se tiver:**

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

**O efeito secundário mais frequente comunicado com Plavix é a hemorragia.** A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódoas negras, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, pulmão ou articulações.

#### **Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Plavix**

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



**Outros efeitos secundários:**

Efeitos secundários frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):  
Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários 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 secundários raros (pode afetar até 1 em cada 1 000 pessoas):  
Vertigens, aumento da mama nos homens.

Efeitos secundários 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, inflamação da boca (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações na forma como os alimentos sabem ou perda do paladar.

Efeitos secundários 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 baixo nível de açúcar no sangue.

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

**Comunicação de efeitos secundários**

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

**5. Como conservar Plavix**

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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Consulte as condições de conservação na cartonagem.

Se Plavix for fornecido em blisters de PVC/PVDC/alumínio, conservar a temperatura inferior a 30°C.

Se Plavix 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 Plavix**

A substância activa é o clopidogrel. Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato).

Os outros componentes são (ver secção 2 “Plavix contém lactose” e “Plavix contém óleo de ricínio hidrogenado”):

- Núcleo do comprimido: manitol (E421), óleo de ricínio hidrogenado, celulose microcristalina, macrogol 6.000 e hidroxipropilcelulose pouco substituída,
- Revestimento do comprimido: lactose mono-hidratada (açúcar do leite), hipromelose (E464), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171),
- Agente polidor: cera de carnaúba.

### **Qual o aspecto de Plavix e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Plavix 75 mg são redondos, biconvexos, cor rosa, revestidos por película, tendo gravado num dos lados o número “75” e no outro o número “1171”. O Plavix é fornecido em caixas de cartão contendo:

- 7, 14, 28, 30, 84, 90 e 100 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alu ou alumínio
- 50 x1 comprimidos em blisters de PVC/PVDC/Alu ou alumínio perfurados de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Sanofi Clir SNC  
54, rue La Boétie - F-75008 Paris, França

Fabricantes:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, F-33440 Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, França.

ou

Sanofi-Synthelabo Limited,

Edgefield Avenue, Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT- UK, Reino Unido

ou

Delpharm Dijon

6, Boulevard de l'Europe, F-21800 Quétigny, França

ou

Sanofi S.p.A.

Strada Statale 17, Km 22

67019 Scoppito (AQ) – Itália

ou

Sanofi Winthrop Industrie

30-36 avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

França

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

#### **België/Belgique/ Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

#### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

#### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**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/>

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Plavix 300 mg Comprimidos revestidos por película clopidogrel

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

#### **O que contém este folheto:**

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

#### **1. O que é Plavix e para que é utilizado**

Plavix contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetários. 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).

Plavix é utilizado em 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 Plavix 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 deverá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- 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 Plavix e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito Plavix 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 Plavix

### Não tome Plavix

- \* Se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na seção 6).
- \* Se tem uma hemorragia activa, como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral.
- \* Se sofrer de uma doença grave do fígado.

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

### Advertências e precauções

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

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

Enquanto está a tomar Plavix:

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

### Crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Plavix:

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

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

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia tais como:
  - - anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue
  - medicamento anti-inflamatório não esteróide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,

- heparina, ou qualquer outro medicamento injectável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- ticlopidina, outro medicamento antiplaquetário,
- um inibidor selectivo da recaptação da serotonina (incluindo, mas não restringido a, fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão,
- omeprazol ou esomeprazol, medicamentos utilizados no tratamento de problemas do estômago,
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções fúngicas,
- efavirenz, medicamento para tratar infecções por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana)
- 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 cancro.

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

### **Plavix com alimentos e bebidas**

O Plavix 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 Plavix. Se ficar grávida durante o tratamento com Plavix, 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 afectada pelo Plavix.

### **Plavix contém lactose**

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

### **Plavix contém óleo de rícino hidrogenado**

Este pode causar problemas de estômago ou diarreia.

## **3. Como tomar Plavix**

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

A dose recomendada, incluindo doentes com uma condição designada de fibrilação auricular (um batimento cardíaco irregular), é de um comprimido de 75 mg de Plavix por dia tomado por via oral com ou sem alimentos e 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 de Plavix (1 comprimido de 300 mg ou 4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose recomendada é um comprimido de 75 mg de Plavix por dia como acima descrito.

Deve tomar Plavix durante o tempo que o médico assim o prescrever.

#### **Se tomar mais Plavix do que deveria**

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

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

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

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

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

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

**O efeito secundário mais frequente comunicado com Plavix é a hemorragia.** A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódoas negras, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, pulmão ou articulações.

#### **Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Plavix**

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

#### **Os outros efeitos secundários:**

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

Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários 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 e sensação de formiguelo ou dormência.

Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em cada 1 000 pessoas):

Vertigens, aumento da mama nos homens.

Efeitos secundários 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, reacções alérgicas generalizadas (por exemplo, sensação geral de calor acompanhado de desconforto geral com desmaio), inchaço na boca, bolhas da pele, alergia cutânea,

inflamação da boca (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações na forma como os alimentos sabem ou perda do paladar.

Efeitos secundários 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 baixo nível de açúcar no sangue.

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

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Plavix**

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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento 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 Plavix**

A substância activa é o clopidogrel. Cada comprimido contém 300 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato).

Os outros componentes são (ver seção 2 “Plavix contém lactose” e “Plavix contém óleo de ricínio hidrogenado”):

- Núcleo do comprimido: manitol (E421), óleo de ricínio hidrogenado, celulose microcristalina, macrogol 6.000 e hidroxipropilcelulose pouco substituída,
- Revestimento do comprimido: lactose monohidratada (açúcar do leite), hipromelose (E464), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172) e dióxido de titânio (E171),
- Agente polidor: cera de carnaúba no revestimento do comprimido.

### **Qual o aspecto de Plavix e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Plavix 300 mg são oblongos, de cor rosa, revestidos por película, tendo gravado num dos lados o número “300” e no outro o número “1332”. Plavix é fornecido em caixas de cartão contendo 4x1, 10x1, 30x1 e 100x1 comprimidos em blisters perfurados de dose unitária de alumínio. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:  
Sanofi Clir SNC



54, rue La Boétie - F-75008 Paris, França

Fabricante :

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, F-33440 Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, França.

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

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Lietuva**

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**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/>