

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 102,6 mg de lactose (como lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo, em forma de cápsula. Os comprimidos têm um comprimento de 14,0 mm e largura de 6,8 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é indicado na prevenção de acidentes aterotrombóticos em doentes adultos que já estão a tomar clopidogrel/ácido acetilsalicílico (AAS).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é uma combinação de dose fixa para a continuação da terapêutica em:

- 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
- Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e população idosa

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg+75 mg de dosagem.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é usado após início de terapêutica com clopidogrel e AAS administrados em separado.

- *Em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q):* A duração ótima do tratamento não foi formalmente

estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos sustentam o seu uso até 12 meses, e o seu benefício máximo foi observado aos 3 meses (ver secção 5.1). Se o uso da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

- *Em doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:* A terapêutica 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 para além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1). Se o uso da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

Se uma dose é esquecida:

- Dentro de menos de 12 horas após a hora normal da toma: os doentes devem tomar a dose imediatamente e depois tomar a dose seguinte à hora habitual.
- Por mais de 12 horas: os doentes devem tomar a dose seguinte na hora normal da toma e não devem tomar uma dose a dobrar

- **População pediátrica**

A segurança e eficácia de clopidogrel/ácido acetilsalicílico em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não é recomendada nesta população.

- **Compromisso da função renal**

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada em doentes com compromisso da função renal grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com compromisso da função renal ligeira a moderada (ver secção 4.4). Por estas razões a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução nestes doentes.

- **Compromiso da função hepática**

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada em doentes com compromisso da função hepática grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com compromisso da função hepática moderada que podem ter diátese hemorrágica (ver secção 4.4). Por estas razões a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução nestes doentes.

Método de administração

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Devido à presença de ambos os constituintes do medicamento, Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso da função hepática grave.
- Hemorragia patológica ativa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

Além disso, devido à presença de AAS o seu uso está também contraindicado no caso de:

- Hipersensibilidade aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) e síndrome de asma, rinite e pólipos nasais. Doentes com mastocitose pré-existente, nos quais o uso de ácido acetilsalicílico pode induzir reacções graves de hipersensibilidade (incluindo choque circulatório com rubor, hipotensão, taquicardia e vômitos).
- Compromisso da função renal grave.

- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia e alterações hematológicas

Devido ao risco de hemorragia e de reações adversas hematológicas, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). Como agente antiplaquetário duplo, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser utilizada com precaução em doentes que possam ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com outros AINE's, incluindo inibidores da COX-2, heparina, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs) ou trombolíticos. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, para se detetarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. Não é recomendada a administração concomitante de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais, uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver secção 4.5).

Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico antes de ser marcada qualquer cirurgia e antes de ser tomado qualquer novo medicamento. Quando a cirurgia eletiva está a ser considerada, a necessidade de terapêutica antiplaquetária dupla deve ser revista e deve ser dada atenção à terapêutica antiplaquetária única. Se os doentes têm de parar a terapêutica antiplaquetária temporariamente, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deverá ser interrompida 7 dias antes da cirurgia.

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intraocular).

Os doentes também devem ser informados que pode levar mais tempo que o normal, para parar a hemorragia, quando tomam a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico e que devem comunicar ao seu médico qualquer hemorragia invulgar (local ou duração).

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Foi referida muito raramente Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) após a administração de clopidogrel, por vezes depois de uma breve exposição ao medicamento. É caracterizada por trombocitopénia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal e 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/Ácido acetilsalicílico deverá ser descontinuado.

Ataque isquémico transitório recente ou AVC

Em doentes com um ataque isquémico transitório recente ou AVC que estão em elevado risco de acidentes isquémicos recorrentes, a combinação de AAS e clopidogrel mostrou aumentar a hemorragia *major*. Assim esta combinação deve ser administrada com precaução fora das situações clínicas para as quais foi demonstrada ser benéfica.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Reações cruzadas entre tienopiridinas

Os doentes devem ser avaliados sobre antecedentes de hipersensibilidade a tienopiridinas (tais como 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 reações cruzadas hematológicas tais como trombocitopenia e neutropenia. Doentes que desenvolveram anteriormente reações alérgicas e/ou hematológicas a uma tienopiridina podem ter um risco acrescido de desenvolverem a mesma ou outra reação a outra tienopiridina. Aconselha-se a monitorização de sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida a tienopiridinas.

Devido à presença de AAS deve tomar-se precaução

- Em doentes com história de asma ou distúrbios alérgicos uma vez que há um risco aumentado de reações de hipersensibilidade
- Em doentes como gota, uma vez que doses baixas de AAS aumentam a concentração da uréia.
- Em crianças com menos de 18 anos de idade, há uma associação possível entre o AAS e a síndrome de Reye's. A síndrome de Reye's é uma doença muito rara que pode ser fatal.

Gastrointestinal (GI)

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução em doentes com história de úlcera péptica ou hemorragia gastroduodenal ou sintomas menores do trato GI superior uma vez que estes podem ser devidos a uma úlcera gástrica e darem origem a hemorragia GI. Os efeitos indesejáveis gastrointestinais incluem dor de estômago, azia, náuseas, vômitos e hemorragia gastrointestinal. Apesar de sintomas menores do trato gastrointestinal superior como a dispepsia poderem ser comuns e poderem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica, os médicos devem estar alerta para sinais de ulceração gastrointestinal ou hemorragia mesmo na ausência dos sintomas gastrointestinais referidos anteriormente. Deve-se informar os doentes acerca dos sinais e sintomas dos efeitos indesejáveis gastrointestinais e quais as ações a tomar se estes ocorrerem. (ver secção 4.8).

Excipientes

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Anticoagulantes orais:

A administração concomitante da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das síndromes hemorrágicas (ver secção 4.4). Embora a administração de 75 mg diários de clopidogrel não tenham modificado a farmacocinética da S-warfarina 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

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deverá ser usada com precaução nos doentes que recebem concomitantemente antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver secção 4.4).

Heparina

Num estudo clínico realizado em indivíduos sudáveis, o clopidogrel não implicou 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 a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico e a heparina, conduzindo a um risco aumentado do potencial de síndromes hemorrágicas. Deste modo, a associação destes dois medicamentos deve ser efetuada com precaução (ver 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 síndromes hemorrágicas de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). A segurança da administração concomitante da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com outros agentes trombolíticos ainda não foi formalmente estabelecida e deve ser feita com precaução (ver secção 4.4).

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. Consequentemente a administração concomitante de AINEs, incluindo inibidores da COX-2, não é recomendada (ver secção 4.4).

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da aspirina numa dose baixa, na agregação plaquetária, quando são administrados concomitantemente. No entanto as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados *ex vivo* à situação clínica implicam que não possam ser tiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não parece ocorrer qualquer efeito clinicamente significativo para o uso ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1).

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 com clopidogrel

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

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

Inibidores da Bomba de Prótons (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 ativo em 45 % (dose de carga) e 40% (dose de manutenção). A diminuição foi associada a uma redução na inibição da agregação plaquetária em 39% (dose de carga) e 21% (dose de manutenção). 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).

Foram observadas reduções menos pronunciadas na exposição do metabolito com pantoprazole e lansoprazole.

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

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 (exceto cimetidina que é um inibidor do CYP2C19) ou antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Outros medicamentos: Foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outros medicamentos administrados concomitantemente, para investigar potenciais interações farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interações farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel e atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a atividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

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

Outras terapêuticas concomitantes com AAS

Foram notificadas interações com os seguintes medicamentos para o AAS:

Uricosúricos (benzobromarona, probenecida, sulfipirazona)

É necessária precaução porque o AAS pode inibir os efeitos dos agentes uricosúricos através da eliminação competitiva do ácido úrico.

Metotrexato

Devido à presença de AAS, o metotrexato em doses superiores a 20 mg/semana deve ser usado com precaução com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico uma vez que pode inibir a depuração renal do metotrexato, o que pode conduzir à toxicidade da medula óssea.

Outras interações com AAS

Foram também notificadas interações, com doses mais elevadas (anti-inflamatórias) de AAS, com os seguintes medicamentos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), acetazolamida, anticonvulsivos (fenitoína e ácido valpróico), bloqueadores beta, diuréticos e agentes hipoglicemiantes orais.

Outras interações com clopidogrel e AAS

Mais de 30.000 doentes participaram em ensaios clínicos com clopidogrel mais AAS em doses de manutenção menores ou iguais a 325 mg e aos quais foram administrados concomitantemente vários medicamentos incluindo diuréticos, bloqueadores beta, IECA's, antagonistas de cálcio, hipolipidemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo insulina), agentes antiepiléticos, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Para além da informação relativa às interações específicas do medicamento acima descritas, não foram realizados estudos de interação com o Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva e alguns medicamentos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição ao Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico durante a gravidez. A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada durante os dois primeiros trimestres de gravidez a não ser que a condição clínica da mulher obrigue a um tratamento com clopidogrel/AAS.

Devido à presença do AAS, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico é contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Clopidogrel

Como não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição do clopidogrel durante a gravidez, é preferível não utilizar o clopidogrel durante a gravidez como medida de precaução.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relativos à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

AAS:

Doses baixas (até 100 mg/dia):

Estudos clínicos indicam que doses até 100 mg/dia para uso obstétrico restrito, que requerem monitorização especial, parecem seguras.

Doses de 100-500 mg/dia:

A experiência clínica acerca da utilização de doses acima de 100 mg/dia a 500 mg/dia é insuficiente. Assim as seguintes recomendações para doses de 500 mg/dia e doses superiores aplicam-se também para este intervalo de dose.

Doses de 500 mg/dia e superiores:

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma negativa a gravidez e /ou o desenvolvimento embrionário-fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo e de malformações cardíacas e gastroschisis após o uso de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumenta de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapêutica. Em animais a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas mostrou resultar em toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) Até à 24^o semana amenorreica (5^o mês de gravidez), o ácido acetilsalicílico não deve ser administrado a não ser que estritamente necessário. Se o ácido acetilsalicílico é usado por uma mulher que esteja a tentar engravidar ou até à 24^o semana amenorreica (5^o mês de gravidez), a dose deve ser mantida o mais baixa possível e o tratamento deve ser o mais curto possível.

A partir do sexto mês de gravidez todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- O feto a:
 - toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do *ductus arteriosus* e hipertensão pulmonar);
 - disfunção renal, que pode progredir para falência renal com oligohidrâmnios;
- A mãe e o recém nascido no final da gravidez a:
 - possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer até em doses muito baixas;
 - inibição de contrações uterinas que resulta num parto retardado e prolongado.

Amamentação

Desconhece-se se clopidogrel é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstraram que o clopidogrel é excretado no leite humano. Sabe-se que o AAS é excretado em quantidades limitadas no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. Em estudos com animais, clopidogrel não mostrou alterar a fertilidade. Desconhece-se se o AAS altera a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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 42,000 doentes, que participaram em ensaios clínicos, incluindo mais de 30,000 doentes tratados com clopidogrel mais AAS e mais de 9,000 doentes tratados por 1 ano ou mais. Os efeitos secundários clinicamente relevantes que foram observados nos quatro estudos principais, o estudo CAPRIE (um estudo de comparação entre o clopidogrel em monoterapia com o AAS), CURE, CLARITY e COMMIT (estudos de comparação entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia) são discutidos de seguida. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi similar ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia no CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reações 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 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 AAS e 6,3% para AAS em monoterapia.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel mais AAS (17,4%) vs o grupo a tomar AAS em monoterapia. 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 e pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos e heparina.

No estudo COMMIT, a taxa global de hemorragias não cerebrais *major* ou hemorragias cerebrais foi baixa e semelhante em ambos os grupos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que ocorreram com clopidogrel em monoterapia* ou em combinação com AAS durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na seguinte tabela. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes (>1/100 a <1/10); pouco frequentes (>1/1000 a <1/100); raros (>1/10000 a <1/1000), muito raros (<1/10,000), desconhecidos (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, eosinofilia	Neutropenia incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica, pancitopénia, agranulocitose, trombocitopénia grave, granulocitopenia, anemia, hemofilia A adquirida
Doenças do sistema imunitário				Choque anafilático*, doença do soro, reações anafilactóides, agravamento de sintomas alérgicos, alergia à comida*, reactividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)**
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipoglicémia*, gota* (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico				Alucinações, confusão
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracranéica (alguns casos notificados foram fatais), Cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações gustativas
Afeções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intraocular, retiniana)		
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	Perda de audição*, zumbido*
Vasculopatias	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite, hipotensão
Doenças	Epistaxis			Síndrome hemorrágica do

respiratórias, torácicas e do mediastino				trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasma, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar não cardiogénico com uso crónico e no contexto de reacção de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*, pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vómitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal, com desfecho fatal, pancreatite, perfurações/* úlcera gastroduodenal, Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica), sintomas do trato gastrointestinal superior* tal como gastralgia (ver secção 4.4), estomatite. Perturbações do trato gastrointestinal superior (esofagite, ulceração esofágica, perfuração, gastrite erosiva, duodenite erosiva; perfurações/úlcera gastroduodenal)*; perturbações do trato gastrointestinal inferior (úlceras intestinais pequenas (jejuno e íleo) e grandes (colon e recto), colite e perfuração intestinal)*; sintomas do trato gastrointestinal superior* tal como gastralgia (ver secção 4.4); estas reacções gastrointestinais relacionadas com ASA podem ou não estar associadas a hemorragia, e podem ocorrer com qualquer dose de ácido acetilsalicílico e em doentes com ou sem sintomas de alertas ou antecedentes de acontecimentos gastrointestinais graves*.

				Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica)
Afeções hepatobiliares				Compromisso da função hepática aguda, lesão hepática sobretudo hepatocelular*, hepatite, aumento das enzimas hepáticas*, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea e prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de <i>Stevens Johnson</i> , eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas

				sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano,
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Compromisso da função renal aguda (especialmente em doentes com compromisso da função renal, descompensação cardíaca, síndrome nefrótica ou tratamento concomitante com diuréticos) *, Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia no lugar de punção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição das plaquetas e neutrófilos		

* Informação descrita na literatura para o AAS com frequência "desconhecida".

** 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

Não há informação acerca da sobredosagem com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel: A sobredosagem após a administração de clopidogrel pode conduzir ao prolongamento do tempo de hemorragia e a complicações hemorrágicas subsequentes. Em caso de se observar a ocorrência de hemorragia deve ser considerada a terapêutica apropriada.

Não foi encontrado nenhum antídoto da atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correção imediata do tempo de hemorragia, deverá efetuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

AAS: Os seguintes sintomas estão associados com a intoxicação moderada: tonturas, cefaleias, zumbido, confusão e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor gástrica).

Com intoxicação grave, ocorrem distúrbios graves do equilíbrio ácido-base. A hiperventilação inicial leva à alcalose respiratória. Subsequentemente, a acidose respiratória ocorre como resultado de um efeito supressivo no centro respiratório. A acidose metabólica também surge devido à presença de salicilatos. Tendo em conta o facto que as crianças, adolescentes e idosos apenas são vistos numa fase tardia da intoxicação, geralmente já atingiram o estado de acidose.

Os seguintes sintomas podem também surgir: hipertermia e transpiração, levando a desidratação, cansaço, convulsões, alucinações e hipoglicemia. A depressão do sistema nervoso central pode levar ao coma, colapso cardiovascular e paragem respiratória. A dose letal de ácido acetilsalicílico é de 25-30 g. As concentrações de salicilato plasmático acima dos 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerem intoxicação.

Edema pulmonar não cardiogénico pode ocorrer com sobredosagem aguda ou crónica por ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

Se uma dose tóxica foi ingerida é necessário o internamento no hospital. Com intoxicação moderada pode ser feita uma tentativa para induzir o vômito e se esta falhar é indicada uma lavagem gástrica. Carvão ativado (adsorvente) e sulfato sódico (laxante) são então administrados. É indicada a alcalinização da urina (250 mmol de bicarbonato de sódio durante 3 horas) enquanto o pH da urina é monitorizado. A hemodiálise é o tratamento recomendado para a intoxicação grave. Os outros sinais de intoxicação devem ser tratados de forma sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Antiagregantes plaquetários, excluindo heparina. Código ATC: B01AC30

Mecanismo de ação

O clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito ativo que inibe

a agregação plaquetária. O metabolito ativo do clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina ("ADP") ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂, e a subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afetadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o turn-over plaquetário. A agregação de plaquetas, induzida por outros agonistas além do ADP, é também inibida bloqueando o aumento da ativação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

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

Efeitos farmacodinâmicos

Doses repetidas de clopidogrel 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.

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária através da inibição irreversível da prostaglandina ciclo-oxigenase, inibindo assim a formação do tromboxano A₂, um indutor da agregação plaquetária e vasoconstrição. Este último efeito dura durante a vida das plaquetas.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da baixa dose de aspirina na agregação plaquetária quando são administrados concomitantemente. Num estudo, quando uma dose única de ibuprofeno de 400 mg foi administrada cerca de 8 horas antes ou em 30 minutos após libertação imediata da dose de aspirina (81 mg) ocorreu um efeito diminuído do AAS na formação de tromboxano ou na agregação das plaquetas. No entanto, as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados ex vivo para a situação clínica implicam que não podem ser retiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não é considerada a ocorrência de nenhum efeito clinicamente relevante para o uso ocasional de ibuprofeno.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e eficácia do clopidogrel mais AAS foram avaliadas em três ensaios clínicos de dupla ocultação com cerca de 61,900 doentes: os estudos CURE, CLARITY e COMMIT que compararam o clopidogrel e AAS com o AAS em monoterapia, ambos os tratamentos administrados concomitantemente com outra terapêutica padrão.

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 randomizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) mais AAS (75-325 mg/dia) ou ácido acetilsalicílico em monoterapia (N=6,303) (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. No CURE 832 (6,6%) dos doentes receberam terapêutica concomitantemente com antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afetada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia pela terapêutica concomitante com heparina.

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

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

O número de doentes que atingiram o objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel mais AAS e 1187 (18,8%) no grupo tratado com AAS e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%-21%; $p=0,0005$) para o grupo tratado com clopidogrel mais AAS. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel mais AAS e 363 (5,8%) no grupo tratado com AAS]. 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia 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.

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

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; $n=1752$) mais AAS ou AAS em monoterapia ($n=1739$), (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objetivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária. Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objetivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7% de mulheres e 29,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7% dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7% específicos para a fibrina e 31,1% não específicos para a fibrina); 89,5% heparina; 78,7% bloqueadores beta; 54,7% IECAs e 63% estatinas.

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

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

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

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da arteriosclerose coronária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Clopidogrel:

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

Biotransformação

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

A C_{max} do metabolito ativo é duas vezes maior após a uma dose 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 radioativamente através do ¹⁴C, 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 semivida de aproximadamente 6 horas. A semivida de eliminação do principal metabolito circulante (inativo) foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas.

Farmacogenética

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

O alelo CYP2C19*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucasianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são frequentes e incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8. Um doente com um estado de metabolizador fraco possuirá 2 alelos com perda de função como definido anteriormente. As frequências publicadas para os genótipos CYP2C19 metabolizadores fracos são de aproximadamente 2% para os Caucasianos, 4% para Negros e 14% para Asiáticos. Existem testes disponíveis para determinar os genótipos do CYP2C19 dos doentes.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos saudáveis, 10 em cada 1 dos 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (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 ativo e a inibição média da agregação plaquetária (IAP) entre os metabolizadores ultrápido, extenso ou intermédio. Em metabolizadores fracos, a exposição do metabolito ativo diminuiu 63-71% comparado com os metabolizadores extensos. Após o regime dose de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias diminuíram nos metabolizadores fracos com IAP média (5 uM ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 37% (24 horas) e 60% (Dia 5) nos metabolizadores intermédios. Quando os metabolizadores fracos receberam um regime de 600 mg/150 mg, a exposição ao metabolito ativo foi maior no que no regime de 300 mg/75 mg.

Adicionalmente, IAP foi de 32% (24 horas) e 61% (Dia 5) que foram maiores do que nos metabolizadores fracos a receber o regime de 300 mg/75 mg, e foi similar aos outros grupos de metabolizadores do CYP2C19 a receber o regime de 300 mg/75 mg. Um regime de dose apropriado para esta população de doentes não foi estabelecido nos resultados finais dos ensaios clínicos.

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

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliado em estudos prospetivos, randomizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de genotipagem: 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, CLARITY, 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 detetar diferenças nos resultados nos metabolizadores fracos.

Populações especiais

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

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Raça

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

Ácido acetilsalicílico (AAS):

Absorção

Após absorção, o AAS na combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico é hidrolisado em ácido salicílico com níveis de picos plasmáticos de ácido salicílico a ocorrer em 1 hora após a administração da dose, de tal forma que os níveis plasmáticos de AAS não são detetáveis 1,5-3 horas após a administração da dose.

Distribuição

O AAS tem uma ligação pobre às proteínas plasmáticas e seu volume aparente de distribuição é baixo (10 l). O seu metabolito, ácido salicílico, liga-se fortemente às proteínas plasmáticas mas a sua ligação é dependente da concentração (não linear). A baixas concentrações (<100 microgramas/ml), aproximadamente 90% do ácido salicílico liga-se ao alumínio. O ácido salicílico é distribuído uniformemente por todos os tecidos e fluídos no corpo, incluindo o sistema nervoso central, leite materno e tecidos fetais.

Biotransformação e Eliminação

O AAS no clopidogrel/ácido acetilsalicílico é rapidamente hidrolisado no plasma em ácido salicílico, com uma semivida de 0,3 a 0,4 horas para doses de AAS de 75 a 100 mg. O ácido salicílico é primeiramente conjugado no fígado para formar o ácido salicilúrico, um glucoronido fenólico, um acil-glucurônico e um número de metabolitos menores. O ácido salicílico no clopidogrel/ácido acetilsalicílico tem uma semivida plasmática de aproximadamente 2 horas. O metabolismo dos salicilatos é saturável e a depuração corporal total diminui com concentrações séricas mais elevadas devido à aptidão limitada do fígado em formar tanto o ácido salicilúrico como o glucoronido fenólico. Após doses tóxicas (10-20 g) a semivida plasmática pode aumentar até 20 horas. Em doses elevadas de AAS a eliminação do ácido salicílico segue a ordem de cinética zero (isto é a taxa de eliminação é constante em relação à concentração plasmática), com uma semivida aparente de 6 horas ou mais. A excreção renal da substância ativa não alterada depende do pH da urina. À medida que o pH da urina aumenta para mais de 6,5, a depuração renal de salicilato livre aumenta de <5% a > 80%. Após a dose terapêutica, aproximadamente 10% é encontrada excretada na urina como ácido salicílico, 75% como ácido salicilúrico, 10% fenólico e 5% acil-glucoronídeos de ácido salicílico.

Com base na farmacocinética e características metabólicas de ambos os compostos, as reações farmacocinéticas clinicamente significativas são improváveis.

5.3 Dados de Segurança Pré-Clínica

Clopidogrel: Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados 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 metabolizantes hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel.

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

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

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

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

Ácido acetilsalicílico: Estudos de dose única mostraram que a toxicidade oral do AAS é baixa. Estudos de toxicidade de dose repetida mostraram que níveis superiores a 200 mg/kg/dia são bem tolerados em ratos; os cães são mais sensíveis talvez devido a elevada sensibilidade dos caninos aos efeitos ulcerogénicos dos AINE's. Não foram encontradas quaisquer questões preocupantes quanto à genotoxicidade ou clastogenicidade com o AAS. Apesar de não terem sido realizados quaisquer estudos formais de carcinogenicidade com o AAS, demonstrou-se que não é um promotor tumoral.

Os dados de toxicidade reprodutiva mostram que o AAS é teratogénico em vários animais de laboratório.

Em animais, a administração de um inibidor da síntese das prostanglandinas mostrou resultar no aumento da perda pré e pós-implantação e na letalidade embrio-fetal. Além disso foi notificado em animais, aos quais foi administrado um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogénico, um aumento da incidência de diversas malformações incluindo cardiovasculares.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose 100 cP
Crospovidona (Tipo A)
Ácido esteárico
Croscarmelose sódica
Óleo vegetal hidrogenado
Laurilsulfato de sódio

Revestimento:

Hipromelose 15 cP
Polidextrose
Dióxido de titânio (E171)
Laca alumínio amarelo quinoleína (E104)
Talco
Maltodextrina
Triglicéridos de cadeia média
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após a primeira abertura do frasco: 30 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio + excicante - Alumínio. Embalagens de 14, 28 e 30 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de HDPE e fechos de polipropileno verde (PP) com excicante, resistente à abertura por

crianças. Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.
Frascos brancos de HDPE em multicamada e fechos de polipropileno verde (PP) com exsicante, resistente à abertura por crianças. Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/942/001-005

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 117,8 mg de lactose (como lactose monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película cor-de-rosa claro a cor-de-rosa, em forma de cápsula. Os comprimidos têm um comprimento de 14,0 mm e largura de 6,8 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é indicado na prevenção de acidentes aterotrombóticos em doentes adultos que já estão a tomar clopidogrel/ácido acetilsalicílico (AAS).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é uma combinação de dose fixa para a continuação da terapêutica em:

- 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
- Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e população idosa

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg+100 mg de dosagem.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é usado após início de terapêutica com clopidogrel e AAS administrados em separado.

- *Em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q):* A duração ótima do tratamento não foi formalmente

estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos sustentam o seu uso até 12 meses, e o seu benefício máximo foi observado aos 3 meses (ver secção 5.1). Se o uso da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

- *Em doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST:* A terapêutica 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 para além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1). Se o uso da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

Se uma dose é esquecida:

- Dentro de menos de 12 horas após a hora normal da toma: os doentes devem tomar a dose imediatamente e depois tomar a dose seguinte à hora habitual.
- Por mais de 12 horas: os doentes devem tomar a dose seguinte na hora normal da toma e não devem tomar uma dose a dobrar

- **População pediátrica**

A segurança e eficácia de clopidogrel/ácido acetilsalicílico em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não é recomendada nesta população.

- **Compromisso da função renal**

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada em doentes com compromisso da função renal grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com compromisso da função renal ligeira a moderada (ver secção 4.4). Por estas razões a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução nestes doentes.

- **Compromisso da função hepática**

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada em doentes com compromisso da função hepática grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com compromisso da função hepática moderada que podem ter diátese hemorrágica (ver secção 4.4). Por estas razões a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução nestes doentes.

Método de administração

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Devido à presença de ambos os constituintes do medicamento, Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso da função hepática grave.
- Hemorragia patológica ativa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

Além disso, devido à presença de AAS o seu uso está também contraindicado no caso de:

- Hipersensibilidade aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) e síndrome de asma, rinite e pólipos nasais. Doentes com mastocitose pré-existente, nos quais o uso de ácido acetilsalicílico pode induzir reacções graves de hipersensibilidade (incluindo choque circulatório com rubor, hipotensão, taquicardia e vômitos).
- Compromisso da função renal grave.
- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia e alterações hematológicas

Devido ao risco de hemorragia e de reações adversas hematológicas, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). Como agente antiplaquetário duplo, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser utilizada com precaução em doentes que possam ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com outros AINE's, incluindo inibidores da COX-2, heparina, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs) ou trombolíticos. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, para se detetarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. Não é recomendada a administração concomitante de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais, uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver secção 4.5).

Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico antes de ser marcada qualquer cirurgia e antes de ser tomado qualquer novo medicamento. Quando a cirurgia eletiva está a ser considerada, a necessidade de terapêutica antiplaquetária dupla deve ser revista e deve ser dada atenção à terapêutica antiplaquetária única. Se os doentes têm de parar a terapêutica antiplaquetária temporariamente, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deverá ser interrompida 7 dias antes da cirurgia.

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intraocular).

Os doentes também devem ser informados que pode levar mais tempo que o normal, para parar a hemorragia, quando tomam a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico e que devem comunicar ao seu médico qualquer hemorragia invulgar (local ou duração).

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Foi referida muito raramente Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) após a administração de clopidogrel, por vezes depois de uma breve exposição ao medicamento. É caracterizada por trombocitopénia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal e 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/Ácido acetilsalicílico deverá ser descontinuado.

Ataque isquémico transitório recente ou AVC

Em doentes com um ataque isquémico transitório recente ou AVC que estão em elevado risco de acidentes isquémicos recorrentes, a combinação de AAS e clopidogrel mostrou aumentar a hemorragia *major*.

Assim esta combinação deve ser administrada com precaução fora das situações clínicas para as quais foi demonstrada ser benéfica.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Reações cruzadas entre tienopiridinas

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

Devido à presença de AAS deve tomar-se precaução

- Em doentes com história de asma ou distúrbios alérgicos uma vez que há um risco aumentado de reações de hipersensibilidade
- Em doentes como gota, uma vez que doses baixas de AAS aumentam a concentração da ureia.
- Em crianças com menos de 18 anos de idade, há uma associação possível entre o AAS e a síndrome de Reye's. A síndrome de Reye's é uma doença muito rara que pode ser fatal.

Gastrointestinal (GI)

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deve ser usada com precaução em doentes com história de úlcera péptica ou hemorragia gastroduodenal ou sintomas menores do trato GI superior uma vez que estes podem ser devidos a uma úlcera gástrica e darem origem a hemorragia GI. Os efeitos indesejáveis gastrointestinais incluem dor de estômago, azia, náuseas, vômitos e hemorragia gastrointestinal. Apesar de sintomas menores do trato gastrointestinal superior como a dispepsia poderem ser comuns e poderem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica, os médicos devem estar alerta para sinais de ulceração gastrointestinal ou hemorragia mesmo na ausência dos sintomas gastrointestinais referidos anteriormente. Deve-se informar os doentes acerca dos sinais e sintomas dos efeitos indesejáveis gastrointestinais e quais as ações a tomar se estes ocorrerem. (ver secção 4.8).

Excipientes

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Anticoagulantes orais:

A administração concomitante da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das síndromes hemorrágicas (ver 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

A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico deverá ser usada com precaução nos doentes que recebem concomitantemente antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver secção 4.4).

Heparina

Num estudo clínico realizado em indivíduos sudáveis, o clopidogrel não implicou 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 a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico e a heparina, conduzindo a um risco aumentado do potencial de síndromes hemorrágicas. Deste modo, a associação destes dois medicamentos deve ser efetuada com precaução (ver 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 síndromes hemorrágicas de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). A segurança da administração concomitante da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico com outros agentes trombolíticos ainda não foi formalmente estabelecida e deve ser feita com precaução (ver secção 4.4).

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. Consequentemente a administração concomitante de AINEs, incluindo inibidores da COX-2, não é recomendada (ver secção 4.4).

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da aspirina numa dose baixa, na agregação plaquetária, quando são administrados concomitantemente. No entanto as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados *ex vivo* à situação clínica implicam que não possam ser tiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não parece ocorrer qualquer efeito clinicamente significativo para o uso ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1).

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 com clopidogrel

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

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

Inibidores da Bomba de Prótons (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 ativo em 45% (dose de carga) e 40% (dose de manutenção). A diminuição foi associada a uma redução na inibição

da agregação plaquetária em 39% (dose de carga) e 21% (dose de manutenção). 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).

Foram observadas reduções menos pronunciadas na exposição do metabolito com pantoprazole e lansoprazole.

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

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 (exceto cimetidina que é um inibidor do CYP2C19) ou antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Outros medicamentos: Foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outros medicamentos administrados concomitantemente, para investigar potenciais interações farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interações farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel e atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a atividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

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

Outras terapêuticas concomitantes com AAS

Foram notificadas interações com os seguintes medicamentos para o AAS:

Uricosúricos (benzobromarona, probenecida, sulfipirazona)

É necessária precaução porque o AAS pode inibir os efeitos dos agentes uricosúricos através da eliminação competitiva do ácido úrico.

Metotrexato

Devido à presença de AAS, o metotrexato em doses superiores a 20 mg/semana deve ser usado com precaução com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico uma vez que pode inibir a depuração renal do metotrexato, o que pode conduzir à toxicidade da medula óssea.

Outras interações com AAS

Foram também notificadas interações, com doses mais elevadas (anti-inflamatórias) de AAS, com os seguintes medicamentos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), acetazolamida, anticonvulsivos (fenitoína e ácido valpróico), bloqueadores beta, diuréticos e agentes hipoglicemiantes orais.

Outras interações com clopidogrel e AAS

Mais de 30.000 doentes participaram em ensaios clínicos com clopidogrel mais AAS em doses de manutenção menores ou iguais a 325 mg e aos quais foram administrados concomitantemente vários medicamentos incluindo diuréticos, bloqueadores beta, IECA's, antagonistas de cálcio, hipolipidemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo insulina), agentes antiepiléticos, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Para além da informação relativa às interações específicas do medicamento acima descritas, não foram realizados estudos de interação com o clopidogrel/ácido acetilsalicílico e alguns medicamentos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição ao clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante a gravidez. A combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico não deve ser utilizada durante os dois primeiros trimestres de gravidez a não ser que a condição clínica da mulher obrigue a um tratamento com clopidogrel/AAS.

Devido à presença do AAS, a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico é contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez.

Clopidogrel

Como não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição do clopidogrel durante a gravidez, é preferível não utilizar o clopidogrel durante a gravidez como medida de precaução.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relativos à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

AAS:

Doses baixas (até 100 mg/dia):

Estudos clínicos indicam que doses até 100 mg/dia para uso obstétrico restrito, que requerem monitorização especial, parecem seguras.

Doses de 100-500 mg/dia:

A experiência clínica acerca da utilização de doses acima de 100 mg/dia a 500 mg/dia é insuficiente. Assim as seguintes recomendações para doses de 500 mg/dia e doses superiores aplicam-se também para este intervalo de dose.

Doses de 500 mg/dia e superiores:

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma negativa a gravidez e /ou o desenvolvimento embrionário-fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo e de malformações cardíacas e gastroschisis após o uso de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumenta de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapêutica. Em animais a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas mostrou resultar em toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3) Até à 24ª semana amenorreica (5º mês de gravidez), o ácido acetilsalicílico não deve ser administrado a não ser que estritamente necessário. Se o ácido acetilsalicílico é usado por uma mulher que esteja a tentar engravidar ou até à 24ª semana amenorreica (5º mês de gravidez), a dose deve ser mantida o mais baixa possível e o tratamento deve ser o mais curto possível.

A partir do sexto mês de gravidez todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- O feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do *ductus arteriosus* e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, que pode progredir para falência renal com oligohidrâmnios;
- A mãe e o recém nascido no final da gravidez a:
 - possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer até em doses muito baixas;
 - inibição de contrações uterinas que resulta num parto retardado e prolongado.

Amamentação

Desconhece-se se clopidogrel é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstraram que o clopidogrel é excretado no leite humano. Sabe-se que o AAS é excretado em quantidades limitadas no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. Em estudos com animais, clopidogrel não mostrou alterar a fertilidade. Desconhece-se se o AAS altera a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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 42,000 doentes, que participaram em ensaios clínicos, incluindo mais de 30,000 doentes tratados com clopidogrel mais AAS e mais de 9,000 doentes tratados por 1 ano ou mais. Os efeitos secundários clinicamente relevantes que foram observados nos quatro estudos principais, o estudo CAPRIE (um estudo de comparação entre o clopidogrel em monoterapia com o AAS), CURE, CLARITY e COMMIT (estudos de comparação entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia) são discutidos de seguida. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi similar ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia no CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reações 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 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 AAS e 6,3% para AAS em monoterapia.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel mais AAS (17,4%) vs o grupo a tomar AAS em monoterapia. 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 e pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos e heparina.

No estudo COMMIT, a taxa global de hemorragias não cerebrais *major* ou hemorragias cerebrais foi baixa e semelhante em ambos os grupos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que ocorreram com clopidogrel em monoterapia* ou em combinação com AAS durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na seguinte tabela. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes (>1/100 a <1/10); pouco frequentes (>1/1000 a <1/100); raros (>1/10000 a <1/1000), muito raros (<1/10,000), desconhecidos (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, eosinofilia	Neutropenia incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica, pancitopénia, agranulocitose, trombocitopénia grave, granulocitopenia, anemia, hemofilia A adquirida
Doenças do sistema imunitário				Choque anafilático*, doença do soro, reações anafilactóides, agravamento de sintomas alérgicos, alergia à comida*, reactividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)**
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipoglicémia*, gota* (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico				Alucinações, confusão
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracranéana (alguns casos notificados foram fatais), Cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações gustativas
Afeções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intraocular, retiniana)		
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	Perda de audição*, zumbido*
Vasculopatias	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite, hipotensão
Doenças	Epistaxis			Síndrome hemorrágica do

respiratórias, torácicas e do mediastino				trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasma, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar não cardiogénico com uso crónico e no contexto de reacção de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*, pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vómitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal, com desfecho fatal, pancreatite, perfurações/* úlcera gastroduodenal, Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica), sintomas do trato gastrointestinal superior* tal como gastralgia (ver secção 4.4), estomatite. Perturbações do trato gastrointestinal superior (esofagite, ulceração esofágica, perfuração, gastrite erosiva, duodenite erosiva; , perfurações da úlcera gastroduodenal)*; perturbações do trato gastrointestinal inferior (úlceras intestinais pequenas (jejuno e íleo) e grandes (colon e recto), colite e perfuração intestinal)*; sintomas do trato gastrointestinal superior* tal como gastralgia (ver secção 4.4); estas reacções gastrointestinais relacionadas com ASA podem ou não estar associadas a hemorragia, e podem ocorrer com qualquer dose de ácido acetilsalicílico e em doentes com ou sem sintomas de alertas ou antecedentes de acontecimentos gastrointestinais graves*. Colite (incluindo colite

				ulcerativa ou linfocítica)
Afeções hepatobiliares				Compromisso da função hepática aguda, lesão hepática sobretudo hepatocelular*, hepatite, aumento das enzimas hepáticas*, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea e prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de <i>Stevens Johnson</i> , eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas

				sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano,
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Compromisso da função renal aguda (especialmente em doentes com compromisso da função renal, descompensação cardíaca, síndrome nefrótica ou tratamento concomitante com diuréticos) *, Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia no lugar de punção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição das plaquetas e neutrófilos		

* Informação descrita na literatura para o AAS com frequência "desconhecida".

** 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

Não há informação acerca da sobredosagem com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel: A sobredosagem após a administração de clopidogrel pode conduzir ao prolongamento do tempo de hemorragia e a complicações hemorrágicas subsequentes. Em caso de se observar a ocorrência de hemorragia deve ser considerada a terapêutica apropriada.

Não foi encontrado nenhum antídoto da atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correção imediata do tempo de hemorragia, deverá efetuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

AAS: Os seguintes sintomas estão associados com a intoxicação moderada: tonturas, cefaleias, zumbido, confusão e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor gástrica).

Com intoxicação grave, ocorrem distúrbios graves do equilíbrio ácido-base. A hiperventilação inicial leva à alcalose respiratória. Subsequentemente, a acidose respiratória ocorre como resultado de um efeito supressivo no centro respiratório. A acidose metabólica também surge devido à presença de salicilatos. Tendo em conta o facto que as crianças, adolescentes e idosos apenas são vistos numa fase tardia da intoxicação, geralmente já atingiram o estado de acidose.

Os seguintes sintomas podem também surgir: hipertermia e transpiração, levando a desidratação, cansaço, convulsões, alucinações e hipoglicemia. A depressão do sistema nervoso central pode levar ao coma, colapso cardiovascular e paragem respiratória. A dose letal de ácido acetilsalicílico é de 2530 g. As concentrações de salicilato plasmático acima dos 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerem intoxicação.

Edema pulmonar não cardiogénico pode ocorrer com sobredosagem aguda ou crónica por ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

Se uma dose tóxica foi ingerida é necessário o internamento no hospital. Com intoxicação moderada pode ser feita uma tentativa para induzir o vômito e se esta falhar é indicada uma lavagem gástrica. Carvão ativado (adsorvente) e sulfato sódico (laxante) são então administrados. É indicada a alcalinização da urina (250 mmol de bicarbonato de sódio durante 3 horas) enquanto o pH da urina é monitorizado. A hemodiálise é o tratamento recomendado para a intoxicação grave. Os outros sinais de intoxicação devem ser tratados de forma sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Antiagregantes plaquetários, excluindo heparina. Código ATC: B01AC30

Mecanismo de ação

O clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito ativo que inibe

a agregação plaquetária. O metabolito ativo do clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina ("ADP") ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂, e a subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afetadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o turn-over plaquetário. A agregação de plaquetas, induzida por outros agonistas além do ADP, é também inibida bloqueando o aumento da ativação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

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

Efeitos farmacodinâmicos

Doses repetidas de clopidogrel 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.

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária através da inibição irreversível da prostaglandina ciclo-oxigenase, inibindo assim a formação do tromboxano A₂, um indutor da agregação plaquetária e vasoconstrição. Este último efeito dura durante a vida das plaquetas.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da baixa dose de aspirina na agregação plaquetária quando são administrados concomitantemente. Num estudo, quando uma dose única de ibuprofeno de 400 mg foi administrada cerca de 8 horas antes ou em 30 minutos após libertação imediata da dose de aspirina (81 mg) ocorreu um efeito diminuído do AAS na formação de tromboxano ou na agregação das plaquetas. No entanto, as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados ex vivo para a situação clínica implicam que não podem ser retiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não é considerada a ocorrência de nenhum efeito clinicamente relevante para o uso ocasional de ibuprofeno.

Eficácia e segurança clínica

A segurança e eficácia do clopidogrel mais AAS foram avaliadas em três ensaios clínicos de dupla ocultação com cerca de 61,900 doentes: os estudos CURE, CLARITY e COMMIT que compararam o clopidogrel e AAS com o AAS em monoterapia, ambos os tratamentos administrados concomitantemente com outra terapêutica padrão.

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 randomizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) mais AAS (75-325 mg/dia) ou ácido acetilsalicílico em monoterapia (N=6,303) (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. No CURE 832 (6,6%) dos doentes receberam terapêutica concomitantemente com antagonistas dos recetores GPIIb/IIIa. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afetada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia pela terapêutica concomitante com heparina.

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

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

O número de doentes que atingiram o objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel mais AAS e 1187 (18,8%) no grupo tratado com AAS e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%-21%; $p=0,0005$) para o grupo tratado com clopidogrel mais AAS. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel mais AAS e 363 (5,8%) no grupo tratado com AAS]. 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia 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.

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

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; $n=1752$) mais AAS ou AAS em monoterapia ($n=1739$), (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objetivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária. Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objetivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7% de mulheres e 29,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7% dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7% específicos para a fibrina e 31,1% não específicos para a fibrina); 89,5% heparina; 78,7% bloqueadores beta; 54,7% IECAs e 63% estatinas.

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

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

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

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com a combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da arteriosclerose coronária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Clopidogrel:

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

Biotransformação

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

A C_{max} do metabolito ativo é duas vezes maior após a uma dose 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 radioativamente através do ¹⁴C, 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 semivida de aproximadamente 6 horas. A semivida de eliminação do principal metabolito circulante (inativo) foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas.

Farmacogenética

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

O alelo CYP2C19*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucásianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são 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 ativo e a inibição média da agregação plaquetária (IAP) entre os metabolizadores ultrápido, extenso ou intermédio. Em metabolizadores fracos, a exposição do metabolito ativo diminuiu 63-71% comparado com os metabolizadores extensos. Após o regime dose de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias diminuíram nos metabolizadores fracos com IAP média (5 uM ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 37% (24 horas) e 60% (Dia 5) nos metabolizadores intermédios. Quando os metabolizadores fracos receberam um regime de 600 mg/150 mg, a exposição ao metabolito ativo foi maior no que no regime de 300 mg/75 mg.

Adicionalmente, IAP foi de 32% (24 horas) e 61% (Dia 5) que foram maiores do que nos metabolizadores fracos a receber o regime de 300 mg/75 mg, e foi similar aos outros grupos de metabolizadores do CYP2C19 a receber o regime de 300 mg/75 mg. Um regime de dose apropriado para esta população de doentes não foi estabelecido nos resultados finais dos ensaios clínicos.

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

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliado em estudos prospetivos, randomizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de genotipagem: 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, CLARITY, 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 detetar diferenças nos resultados nos metabolizadores fracos.

Populações especiais

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

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Raça

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

Ácido acetilsalicílico (AAS):

Absorção

Após absorção, o AAS na combinação de clopidogrel/ácido acetilsalicílico é hidrolisado em ácido salicílico com níveis de picos plasmáticos de ácido salicílico a ocorrer em 1 hora após a administração da dose, de tal forma que os níveis plasmáticos de AAS não são detetáveis 1,5-3 horas após a administração da dose.

Distribuição

O AAS tem uma ligação pobre às proteínas plasmáticas e seu volume aparente de distribuição é baixo (10 l). O seu metabolito, ácido salicílico, liga-se fortemente às proteínas plasmáticas mas a sua ligação é dependente da concentração (não linear). A baixas concentrações (<100 microgramas/ml), aproximadamente 90% do ácido salicílico liga-se ao alumínio. O ácido salicílico é distribuído uniformemente por todos os tecidos e fluídos no corpo, incluindo o sistema nervoso central, leite materno e tecidos fetais.

Biotransformação e Eliminação

O AAS no clopidogrel/ácido acetilsalicílico é rapidamente hidrolisado no plasma em ácido salicílico, com uma semivida de 0,3 a 0,4 horas para doses de AAS de 75 a 100 mg. O ácido salicílico é primeiramente conjugado no fígado para formar o ácido salicilúrico, um glucoronido fenólico, um acil-glucurônico e um número de metabolitos menores. O ácido salicílico no clopidogrel/ácido acetilsalicílico tem uma semivida plasmática de aproximadamente 2 horas. O metabolismo dos salicilatos é saturável e a depuração corporal total diminui com concentrações séricas mais elevadas devido à aptidão limitada do fígado em formar tanto o ácido salicilúrico como o glucoronido fenólico. Após doses tóxicas (10-20 g) a semivida plasmática pode aumentar até 20 horas. Em doses elevadas de AAS a eliminação do ácido salicílico segue a ordem de cinética zero (isto é a taxa de eliminação é constante em relação à concentração plasmática), com uma semivida aparente de 6 horas ou mais. A excreção renal da substância ativa não alterada depende do pH da urina. À medida que o pH da urina aumenta para mais de 6,5, a depuração renal de salicilato livre aumenta de <5% a > 80%. Após a dose terapêutica, aproximadamente 10% é encontrada excretada na urina como ácido salicílico, 75% como ácido salicilúrico, 10% fenólico e 5% acil-glucoronídeos de ácido salicílico.

Com base na farmacocinética e características metabólicas de ambos os compostos, as reações farmacocinéticas clinicamente significativas são improváveis.

5.3 Dados de Segurança Pré-Clínica

Clopidogrel: Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados 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 metabolizantes hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel.

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

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

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

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

Ácido acetilsalicílico: Estudos de dose única mostraram que a toxicidade oral do AAS é baixa. Estudos de toxicidade de dose repetida mostraram que níveis superiores a 200 mg/kg/dia são bem tolerados em ratos; os cães são mais sensíveis talvez devido a elevada sensibilidade dos caninos aos efeitos ulcerogénicos dos AINE's. Não foram encontradas quaisquer questões preocupantes quanto à genotoxicidade ou clastogenicidade com o AAS. Apesar de não terem sido realizados quaisquer estudos formais de carcinogenicidade com o AAS, demonstrou-se que não é um promotor tumoral.

Os dados de toxicidade reprodutiva mostram que o AAS é teratogénico em vários animais de laboratório.

Em animais, a administração de um inibidor da síntese das prostanglandinas mostrou resultar no aumento da perda pré e pós-implantação e na letalidade embrio-fetal. Além disso foi notificado em animais, aos quais foi administrado um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogénico, um aumento da incidência de diversas malformações incluindo cardiovasculares.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose 100 cP
Crospovidona (Tipo A)
Ácido esteárico
Croscarmelose sódica
Óleo vegetal hidrogenado
Laurilsulfato de sódio

Revestimento:

Hipromelose 15 cP
Polidextrose
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Maltodextrina
Triglicéridos de cadeia média
Óxido de ferro amarelo (E172)
Carmim (E120)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após a primeira abertura do frasco: 30 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio + excicante - Alumínio. Embalagens de 10, 14, 28, 30, 50, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de HDPE e fechos de polipropileno verde (PP) com excicante, resistente à abertura por crianças. Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de HDPE em multicamada e fechos de polipropileno verde (PP) com excicante, resistente à abertura por crianças. Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/942/006-014

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet 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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
D-89143 Blaubeuren-Weiler
Alemanha

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croácia

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305, Opava - Komárov, -
747 70,
República Checa

TEVA UK Limited
BRAMPTON ROAD
HAMPDEN PARK
EASTBOURNE,
EAST SUSSEX, BN22 9AG,
Reino Unido

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80.
31-546, Krakow
Polónia

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holanda

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Húngria

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/EC. 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)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer actualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM no caso dos blisters****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/14/942/001-003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM no caso dos frascos****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/14/942/004-005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DOS FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/14/942/004-005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM no caso dos blisters****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/14/942/006-012

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg

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

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM no caso dos frascos****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da

humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

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

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

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

EU/1/14/942/013-014

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DOS FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/14/942/013-014

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película. clopidogrel /ácido acetilsalicílico

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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 algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva e para que é utilizado

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contém clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS) e pertence a um grupo de medicamentos chamados antiagregantes plaquetários. As plaquetas são estruturas muito pequenas, no sangue, que se agregam durante a coagulação do sangue. Impedindo esta agregação, em alguns tipos de vasos sanguíneos (chamados artérias), os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos (um processo denominado aterotrombose).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é utilizado em adultos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos que se formam em artérias endurecidas, que pode conduzir a acidentes aterotrombóticos (tais como o acidente vascular cerebral ou AVC, ataque cardíaco ou morte).

Foi-lhe prescrito Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva em vez de dois medicamentos separados, clopidogrel e AAS para ajudar a prevenir a formação de coágulos sanguíneos porque: já teve uma dor forte no peito conhecida como "angina instável" ou ataque cardíaco (enfarte de miocárdio). 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.

2. O que precisa de saber antes de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Não tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- Se é alérgico ao clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se é alérgico a outros medicamentos chamados anti inflamatórios não esteroides, usados geralmente no tratamento de condições dolorosas/ou inflamatórias dos músculos ou das articulações.
- Se tem uma condição médica que inclui a combinação de asma, descarga nasal (corrimento nasal) e pólipos (um tipo de crescimento no nariz).
- Se tem uma condição médica que está atualmente a causar hemorragia tal como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral.
- Se sofre de uma doença grave do fígado.

- Se sofre de uma doença grave do rim.
- Se está no seu último trimestre de gravidez.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- se tem risco de sangrar, tal como:
 - uma condição médica que o coloca em risco de hemorragia interna (tal como uma úlcera de estômago)
 - uma perturbação sanguínea que o torna suscetível a hemorragias internas (hemorragias dentro de quaisquer tecidos, órgãos ou articulações do seu corpo).
 - uma lesão grave recente
 - uma cirurgia recente (incluindo cirurgia dentária)
 - uma cirurgia planeada (incluindo cirurgia dentária) para os próximos sete dias.
- se teve uma coágulo numa artéria do seu cérebro (AVC isquémico) que ocorreu nos últimos sete dias.
- se sofre de doença do fígado ou dos rins.
- Se tem história de asma ou de reações alérgicas incluindo alergia a algum medicamento utilizado no tratamento da sua doença.
- se tem gota.

Enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- Deve dizer ao seu médico
 - Se uma cirurgia (incluindo dentária) está planeada
 - Se tem um dor de estômago ou abdominal ou hemorragia no estômago ou bexiga (fezes vermelhas ou pretas)
- Também deve **dizer ao seu médico imediatamente** se desenvolver uma condição médica (também conhecida como Trombocitopenia Trombótica Púrpura ou TTP) que inclui febre e nódoas negras debaixo da pele que podem parecer como minúsculos pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, confusão, amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia) (ver secção 4 Efeitos 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 atua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) normalmente não tem que se preocupar. No entanto se tiver preocupado com a sua hemorragia deve contactar o seu médico de imediato (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis).
- O seu médico pode pedir para realizar análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva não é indicado para a utilização em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Há uma associação possível entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e a síndrome de Reyes's quando os medicamentos contendo AAS são tomados por crianças e adolescentes com uma infeção viral. A síndrome de Reye's é uma doença muito rara que pode ser fatal.

Outros medicamentos e Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue,
- AAS ou outro anti-inflamatório não esteroide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou outro medicamento injetável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,

- omeprazol, esomeprazol ou cimetidina, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- metotrexato, um medicamento usado para tratar uma doença das articulações grave (artrite reumatoide) ou uma doença de pele (psoríase),
- probenecida benzbromarona ou sulfipirazona, medicamentos usados para tratar a gota,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloranfenicol, medicamentos usados para tratar infecções bacterianas ou fúngicas,
- fluoxetina, fluvoxamina ou moclobemida, medicamentos para tratar a depressão,
- carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos usados para tratar algumas formas de epilepsia,
- ticlopidina, outro agente antiplaquetário.

Deve parar outro tratamento com clopidogrel enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva.

Uma utilização ocasional de AAS (até 1000 mg num período de 24 horas) não deve normalmente causar problema, mas o uso prolongado de AAS noutras circunstâncias deve ser discutido com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Não utilize Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva durante o terceiro trimestre de gravidez. É preferível não utilizar este medicamento durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez.

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

Não deve amamentar enquanto estiver a utilizar este medicamento.

Se estiver 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:

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva não deve afetar a sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contém lactose

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

3. Como tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

A dose recomendada é um comprimido de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva por dia para ser tomado por via oral com um copo de água, com ou sem alimentos.

Deve tomar o seu medicamento à mesma hora, todos os dias.

Dependendo da sua condição, o seu médico irá decidir a duração de tempo durante o qual necessita de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva. Se teve um ataque cardíaco, deve ser receitado pelo menos por 4 semanas. Em qualquer caso, deve tomá-lo durante o tempo que o seu médico o continuar a receitar.

Se tomar mais Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva, mas se lembrar antes de terem 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 um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Não interrompa o tratamento a não ser que o seu médico o diga para fazer. Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.

Se o seu médico lhe tiver dito para parar o tratamento temporariamente, pergunte ao seu médico quando deve recomeçar 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 manifestam em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

- Febre, sinais de infeção ou fraqueza grave. Isto pode ser devido a rara diminuição 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 "Advertências e precauções").
- Inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão e comichão, bolhas na pele. Isto pode ser sinais de reação alérgica.

O efeito secundário mais frequente que foi observado com Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

Teva 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 Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes):

- diarreia
- dor abdominal
- indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes):

- dores de cabeça
- úlcera de estômago
- vômitos (estar doente)
- náuseas (sensação de doença)
- prisão de ventre
- gás excessivo no estômago ou intestinos
- vermelhidão
- prurido
- tonturas
- sensação de formiguelo e adormecimento.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 doentes):

- vertigens.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10000 doentes):

- icterícia
- ardor no estômago e/ou esófago
- 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 com súbito desconforto geral até desmaio)
- inchaço na boca
- bolhas na pele
- alergia cutânea
- inflamação da boca (estomatite)
- diminuição da pressão sanguínea
- confusão
- alucinações
- dor articular
- dor muscular
- alterações na forma como as coisas sabem
- inflamação dos vasos.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- perfurações da úlcera
- zumbido nos ouvidos
- défice auditivo
- reações alérgicas repentinas com perigo de vida
- doenças nos rins
- baixo açúcar no sangue
- gota (uma condição de articulações inchadas e dolorosas causada pelos cristais de ácido úrico)
- agravamento das alergias aos alimentos.

Além disso o seu médico pode identificar alterações nas suas análises ao sangue e 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 Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

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

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- As substâncias ativas são o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico. Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo: Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose 100 cP, crospovidona (Tipo A), ácido esteárico, croscarmelose sódica, óleo vegetal hydrogenado e laurilsulfato de sódio.
 - Revestimento: hipromelose, polidextrose, dióxido de titânio (E171), laca alumínio amarelo quinoleína (E104), talco, maltodextrina, triglicéridos de cadeia média e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg são amarelos, em forma de cápsula. Os comprimidos têm um comprimento de 14,0 mm e largura de 6,8 mm.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está disponível em blisters em embalagens de 14, 28 e 30 comprimidos revestidos por película ou em frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

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:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Fabricantes:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Reino Unido

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croácia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00.

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película. clopidogrel /ácido acetilsalicílico

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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 algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva e para que é utilizado

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contém clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS) e pertence a um grupo de medicamentos chamados antiagregantes plaquetários. As plaquetas são estruturas muito pequenas, no sangue, que se agregam durante a coagulação do sangue. Impedindo esta agregação, em alguns tipos de vasos sanguíneos (chamados artérias), os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos (um processo denominado aterotrombose).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva é utilizado em adultos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos que se formam em artérias endurecidas, que pode conduzir a acidentes aterotrombóticos (tais como o acidente vascular cerebral ou AVC, ataque cardíaco ou morte).

Foi-lhe prescrito Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva em vez de dois medicamentos separados, clopidogrel e AAS para ajudar a prevenir a formação de coágulos sanguíneos porque: já teve uma dor forte no peito conhecida como "angina instável" ou ataque cardíaco (enfarte de miocárdio). 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.

2. O que precisa de saber antes de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Não tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- Se é alérgico ao clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se é alérgico a outros medicamentos chamados anti inflamatórios não esteroides, usados geralmente no tratamento de condições dolorosas/ou inflamatórias dos músculos ou das articulações.
- Se tem uma condição médica que inclui a combinação de asma, descarga nasal (corrimento nasal) e pólipos (um tipo de crescimento no nariz).
- Se tem uma condição médica que está atualmente a causar hemorragia tal como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral.
- Se sofre de uma doença grave do fígado.

- Se sofre de uma doença grave do rim.
- Se está no seu último trimestre de gravidez.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- se tem risco de sangrar, tal como:
 - uma condição médica que o coloca em risco de hemorragia interna (tal como uma úlcera de estômago)
 - uma perturbação sanguínea que o torna suscetível a hemorragias internas (hemorragias dentro de quaisquer tecidos, órgãos ou articulações do seu corpo).
 - uma lesão grave recente
 - uma cirurgia recente (incluindo cirurgia dentária)
 - uma cirurgia planeada (incluindo cirurgia dentária) para os próximos sete dias.
- se teve uma coágulo numa artéria do seu cérebro (AVC isquémico) que ocorreu nos últimos sete dias.
- se sofre de doença do fígado ou dos rins.
- Se tem história de asma ou de reações alérgicas incluindo alergia a algum medicamento utilizado no tratamento da sua doença.
- se tem gota.

Enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- Deve dizer ao seu médico
 - Se uma cirurgia (incluindo dentária) está planeada
 - Se tem um dor de estômago ou abdominal ou hemorragia no estômago ou bexiga (fezes vermelhas ou pretas)
- Também deve **dizer ao seu médico imediatamente** se desenvolver uma condição médica (também conhecida como Trombocitopenia Trombótica Púrpura ou TTP) que inclui febre e nódulos 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 atua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) normalmente não tem que se preocupar. No entanto se tiver preocupado com a sua hemorragia deve contactar o seu médico de imediato (ver secção 4 Efeitos secundários possíveis).
- O seu médico pode pedir para realizar análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva não é indicado para a utilização em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Há uma associação possível entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e a síndrome de Reyes's quando os medicamentos contendo AAS são tomados por crianças e adolescentes com uma infeção viral. A síndrome de Reye's é uma doença muito rara que pode ser fatal.

Outros medicamentos e Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue,
- AAS ou outro anti-inflamatório não esteroide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou outro medicamento injetável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,

- omeprazol, esomeprazol ou cimetidina, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- metotrexato, um medicamento usado para tratar uma doença das articulações grave (artrite reumatoide) ou uma doença de pele (psoríase),
- probenecida benzbromarona ou sulfipirazona, medicamentos usados para tratar a gota,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloranfenicol, medicamentos usados para tratar infecções bacterianas ou fúngicas,
- fluoxetina, fluvoxamina ou moclobemida, medicamentos para tratar a depressão,
- carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos usados para tratar algumas formas de epilepsia,
- ticlopidina, outro agente antiplaquetário.

Deve parar outro tratamento com clopidogrel enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva.

Uma utilização ocasional de AAS (até 1000 mg num período de 24 horas) não deve normalmente causar problema, mas o uso prolongado de AAS noutras circunstâncias deve ser discutido com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Não utilize Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva durante o terceiro trimestre de gravidez. É preferível não utilizar este medicamento durante o primeiro e segundo trimestre da gravidez.

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

Não deve amamentar enquanto estiver a utilizar este medicamento.

Se estiver 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:

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva não deve afetar a sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contém lactose

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

3. Como tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

A dose recomendada é um comprimido de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva por dia para ser tomado por via oral com um copo de água, com ou sem alimentos.

Deve tomar o seu medicamento à mesma hora, todos os dias.

Dependendo da sua condição, o seu médico irá decidir a duração de tempo durante o qual necessita de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva. Se teve um ataque cardíaco, deve ser receitado pelo menos por 4 semanas. Em qualquer caso, deve tomá-lo durante o tempo que o seu médico o continuar a receitar.

Se tomar mais Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva, mas se lembrar antes de terem 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 um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Não interrompa o tratamento a não ser que o seu médico o diga para fazer. Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.

Se o seu médico lhe tiver dito para parar o tratamento temporariamente, pergunte ao seu médico quando deve recomeçar 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 manifestam em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

- Febre, sinais de infeção ou fraqueza grave. Isto pode ser devido a rara diminuição 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 "Advertências e precauções").
- Inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão e comichão, bolhas na pele. Isto pode ser sinais de reação alérgica.

O efeito secundário mais frequente que foi observado com Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

Teva 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 Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes):

- diarreia
- dor abdominal
- indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes):

- dores de cabeça
- úlcera de estômago
- vômitos (estar doente)
- náuseas (sensação de doença)
- prisão de ventre
- gás excessivo no estômago ou intestinos
- vermelhidão
- prurido
- tonturas
- sensação de formiguelo e adormecimento.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 doentes):

- vertigens.

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10000 doentes):

- icterícia
- ardor no estomago e/ou esófago
- 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 com súbito desconforto geral até desmaio)
- inchaço na boca
- bolhas na pele
- alergia cutânea
- inflamação da boca (estomatite)
- diminuição da pressão sanguínea
- confusão
- alucinações
- dor articular
- dor muscular
- alterações na forma como as coisas sabem
- inflamação dos vasos.

Efeitos secundários com frequência desconhecida (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- perfurações da úlcera
- zumbido nos ouvidos
- défice auditivo
- reações alérgicas repentinas com perigo de vida
- doenças nos rins
- baixo açúcar no sangue
- gota (uma condição de articulações inchadas e dolorosas causada pelos cristais de ácido úrico)
- agravamento das alergias aos alimentos.

Além disso o seu médico pode identificar alterações nas suas análises ao sangue e 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 Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

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

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no prazo de 30 dias.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- As substâncias ativas são o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico. Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo: Lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose 100 cP, crospovidona (Tipo A), ácido esteárico, croscarmelose sódica, óleo vegetal hydrogenado e laurilsulfato de sódio.
 - Revestimento: hipromelose, polidextrose, dióxido de titânio (E171), talco, maltodextrina, triglicéridos de cadeia média, óxido de ferro amarelo (E172), carmim (E120), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg são cor-de-rosa claro a cor-de-rosa, em forma de cápsula. Os comprimidos têm um comprimento de 14,0 mm e largura de 6,8 mm.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está disponível em blisters em embalagens de 10, 14, 28, 30, 50, 90 e 100 comprimidos revestidos por película ou em frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

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:
Teva Pharma B.V.
Swensweg 5

2031 GA Haarlem
Holanda

Fabricantes:
TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
Reino Unido

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Pliva Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Croácia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00.

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.