

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película.
Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
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 7 mg de lactose e 3,3 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
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 8 mg de lactose e 3,3 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
Amarelo, oval, ligeiramente biconvexo, com a gravação “C75” numa das faces e a gravação “A75” na outra face.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
Ligeiramente rosa, oval, ligeiramente biconvexo, com a gravação “C75” numa das faces e a gravação “A100” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg/75 mg de dosagem.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg/100 mg de dosagem.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva dose-fixa em associação é usado após início de terapêutica com clopidogrel e AAS administrados em separado, substituindo a administração individual de clopidogrel e AAS.

- *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 de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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). Para doentes com idade superior a 75 anos a terapêutica deve ser iniciada sem uma dose de carga de clopidogrel. Se o uso de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Zentiva em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva não é recomendado nesta população.

Compromisso da função renal

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva não deve ser utilizado 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deve ser usado com precaução nestes doentes.

Compromisso da função hepática

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva não deve ser utilizado 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva não deve ser usado 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 Zentiva está 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 (depuração da creatinina <30 ml/min).
- 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 reacções adversas hematológicas, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). Como agente antiplaquetário duplo Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deve ser utilizado 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), trombolíticos ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como pentoxifilina (ver secção 4.5). 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 do Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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, Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deverá ser interrompido 7 dias antes da cirurgia.

O Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 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).

Embora a evidência da inibição do CYP2C19 varie dentro da classe de Inibidores da Bomba de Protões, os estudos clínicos sugerem uma interação do clopidogrel possivelmente com todas as substâncias desta classe. Consequentemente, o uso concomitante de Inibidores da Bomba de Protões deve ser evitado a não ser que absolutamente necessário. Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 e antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Substrato CYP2C8

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

Reações cruzadas entre tienopiridinas

Os doentes devem ser avaliados sobre antecedentes de hipersensibilidade a tienopiridina (tais como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dado que têm sido notificados casos de reactividade 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.
- Este medicamento deve ser administrado sob vigilância médica rigorosa em doentes com deficiência de glucose-fosfato desidrogenase (G6PD) devido ao risco de hemodiálise (ver secção 4.8)
- O álcool pode aumentar o risco de lesão gastrointestinal quando tomado com AAS. Os doentes devem ser aconselhados sobre os riscos de ocorrência de lesão gastrointestinal e hemorragia se tomarem clopidogrel com AAS e ingerirem de álcool, sobretudo se o consumo de álcool for crónico ou excessivo (ver secção 4.5).

Gastrointestinal (GI)

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deve ser usado 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. Sintomas menores do trato gastrointestinal como a dispepsia podem ser comuns e podem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. O médico deve estar alerta para sinais de ulceração gastrointestinal ou hemorragia mesmo na ausência 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).

Existe um risco acrescido para complicações graves tais como ulcerações gastrointestinais, perfuração e hemorragia (ver secção 4.5), nos doentes a receber tratamento concomitante com nicorandilo e AINE's incluindo AAS e ASL.

Excipientes

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Anticoagulantes orais

A administração concomitante de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva deverá ser usado com precaução nos doentes que recebem concomitantemente antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver secção 4.4).

Heparina

Num estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis, 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 o Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 e Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, 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).

Metamizol

O metamizol pode reduzir o efeito do AAS na agregação plaquetária quando tomado concomitantemente. Assim, esta combinação deve ser usada com precaução em doentes a tomar doses baixas de AAS para protecção cardíaca.

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

Inibidores da Bomba de Protões:

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 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.

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

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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva uma vez que pode inibir a depuração renal do metotrexato, o que pode conduzir à toxicidade da medula óssea.

Tenofovir

A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e AINE's pode aumentar o risco de insuficiência renal.

Ácido valpróico

O uso concomitante de salicilatos e ácido valpróico pode resultar na diminuição da ligação às proteínas por parte do ácido valpróico e inibição do metabolismo deste, resultando no aumento dos níveis no plasma do ácido valpróico total e livre.

Vacina da varicela

Recomenda-se que os doentes vacinados com a vacina da varicela, não tomem salicilatos num intervalo de 6 semanas após receberem a vacina. Ocorreram casos de Síndrome de Reye após o uso de salicilatos durante infeções com varicela (ver secção 4.4).

Acetazolamida

Recomenda-se precaução ao administrar concomitantemente salicilatos com acetazolamida uma vez que existe risco acrescido de acidose metabólica.

Nicorandilo

Nos doentes a receber tratamento concomitante com nicorandilo e AINE's incluindo AAS e ASL, existe um risco acrescido para complicações graves tais como ulcerações gastrointestinais, perfuração e hemorragia (ver secção 4.5).

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), fenitoína, bloqueadores beta, diuréticos e agentes hipoglicemiantes orais.

Álcool

O álcool pode aumentar o risco de lesão gastrointestinal quando tomado com AAS. Os doentes devem ser aconselhados sobre os riscos de ocorrência de lesão gastrointestinal e hemorragia enquanto tomam clopidogrel com AAS e ingerirem de álcool, sobretudo se o consumo de álcool for crónico ou excessivo (ver secção 4.5).

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, hipolipemiantes, 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 Zentiva e alguns medicamentos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição ao Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva durante a gravidez

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva não deve ser utilizado 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva é contraindicado 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 6º 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 oligohidrâminas
- 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 Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva.

Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade com Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva. Em estudos com animais, clopidogrel não mostrou alterar a fertilidade. Desconhece-se se a dose de AAS presente no Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva altera a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 placebo mais AAS.

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ 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), insuficiência na medula óssea*, anemia aplástica, pancitopénia, bicitopénia*, agranulocitose, trombocitopénia grave, hemofilia adquirida granulocitopenia, anemia, anemia hemolítica em doentes com deficiência de glucose-fosfato desidrogenase (G6PD)* (ver secção 4.4)
Cardiopatias				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoplástica / enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reacção de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico* ou clopidogrel**
Doenças do				Choque anafilático*,

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
sistema imunitário				doença do soro, Reações anafilactóides, reactividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)**, síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em doentes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa)**, agravamento de sintomas alérgicos, alergia à comida*
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) sobretudo em pessoas idosas, cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações gustativas, ageusia
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, (incluindo púrpura Henoch-Schönlein*), hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis			Síndrome hemorrágica do trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar não cardiogénico com uso crónico e no contexto de reacção de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*,

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
				pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, Diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal, com desfecho fatal, pancreatite, perturbações do trato gastrointestinal superior (esofagite, ulceração esofágica, perfuração, gastrite erosiva, duodenite erosiva, perfurações da ulcera 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*. Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica), estomatite, pancreatite aguda no contexto de uma reacção de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*
Afeções hepatobiliares				Compromisso da função hepática aguda, lesão hepática sobretudo hepatocelular*, hepatite, aumento das enzimas hepáticas*, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática, hepatite crónica*
Afeções dos tecidos cutâneos e	Nódos negros	Erupção cutânea e prurido, hemorragia		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica)

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
subcutâneas		cutânea (púrpura)		tóxica, síndrome de <i>Stevens Johnson</i> , eritema multiforme), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano, erupção fixa*
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematuria		Insuficiência renal*, 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, edema*
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

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.

Sobredosagem com a combinação de dose fixa de AAS/clopidogrel pode estar associada com aumento de hemorragia e com complicações hemorrágicas subsequentes devido à actividade farmacológica do clopidogrel com AAS.

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: Antitrombóticos, 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 aleatorizados 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, aleatorizados, controlados por placebo e de dupla ocultação.

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; $n=1752$) 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 ($26\% \geq 70$ 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.

Troca de agentes inibidores P2Y₁₂ no Síndrome Coronário Agudo (SCA)

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

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores P2Y₁₂ mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em estudos principais, está relacionado com uma redução significativa de acontecimentos isquémicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de stent (ST), enfarto do miocárdio (IM) e revascularização urgente). Embora o benefício isquémico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, foi observada uma maior redução na recorrência isquémica após SCA, durante os primeiros dias após o início do tratamento. Em contraste, as análises *post-hoc* demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de hemorragia com os inibidores P2Y₁₂ mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL SCA foram projectados para estudar como mitigar os acontecimentos hemorrágicos, mantendo a eficácia.

TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

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

No total, foram analisados 645 de 646 doentes com STEMI ou NSTEMI ou angina instável (Troca TAPD ($n = 322$); TAPD inalterado ($n = 323$)). Foi realizado um seguimento ao fim de um ano para 316 doentes (98,1%) no grupo de troca TAPD e 318 doentes (98,5%) no grupo TAPD inalterado. A mediana de seguimento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

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

troca TAPD (4,0%) versus 14,9% no grupo TAPD inalterado ($p < 0,01$). Os acontecimentos hemorrágicos definidos como todos os BARC, ocorreram em 30 doentes (9,3%) no grupo de troca TAPD e em 76 doentes (23,5%) no grupo TAPD inalterado ($p < 0,01$).

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

Este estudo aberto e randomizado incluiu 2.610 doentes com biomarcadores positivos para o SCA, após ICP bem-sucedida. Os doentes foram aleatorizados para receber ou prasugrel 5 ou 10 mg / dia (Dias 0-14) ($n = 1306$), ou prasugrel 5 ou 10 mg / dia (Dias 0-7) sendo de seguida trocados para clopidogrel 75 mg / dia (Dias 8-14) ($n = 1304$), em combinação com ASA (< 100 mg / dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária (TFP). Os doentes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

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

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

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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. O metabolito ativo é formado sobretudo pelo CYP2C19 com contribuições de outras enzimas CYP, incluindo

CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabolito tiólico ativo, que foi isolado *in vitro*, liga rapidamente e de forma irreversível aos recetores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

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

Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioactivamente através do ^{14}C , verificou-se uma excreção urinária de aproximadamente 50% e fecal de aproximadamente 46%, nas 120 horas posteriores à administração da dose. Após uma dose oral única de 75 mg, o clopidogrel tem uma 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 μM ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 37% (24 horas) e 60% (Dia 5) nos metabolizadores intermédios. Quando os metabolizadores fracos receberam um regime de 600 mg/150 mg, a exposição ao metabolito 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 μM 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, aleatorizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem

resultados de 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 no Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Zentiva 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 salicílico, um glucoronido fenólico, um acil-glucurônico e um número de metabolitos menores. O ácido salicílico no Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 salicílico 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 salicílico, 10% fenólico e 5% acil-glucuronídeos 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 carcinogénico com a administração de clopidogrel durante 78 semanas a ratinhos e durante 104 semanas a ratos, quando administrado a doses até 77 mg/kg por dia (o que representa uma taxa de exposição pelo menos 25 vezes superior à exposição verificada em seres humanos que receberam a dose clínica de 75 mg/dia).

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Manitol (E421)

Macrogol 6.000

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Amido de milho

Óleo de rícino hidrogenado

Ácido esteárico

Sílica coloidal anidra

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

Revestimento:

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película.

Lactose mono-hidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Agente polidor:

Cera de carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
Tiras de blister de alumínio em embalagens de cartão contendo 14, 28 e 84 comprimidos revestidos por película.

Tiras de blister de alumínio perfuradas de dose unitária em embalagens de cartão contendo 30x1, 50x1, 90x1 e 100x1 comprimido revestido 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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/623/001 – Caixa de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/002 – Caixa de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/003 – Caixa de 30x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/004 – Caixa de 50x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/005 – Caixa de 84 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/006 – Caixa de 90x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/007 – Caixa de 100x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/015 – Caixa de 30 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/623/008 – Caixa de 14 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/009 – Caixa de 28 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/010 – Caixa de 30x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/011 – Caixa de 50x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/012 – Caixa de 84 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/013 – Caixa de 90x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio
EU/1/10/623/014 – Caixa de 100x1 comprimido revestido por película em blisters de alumínio

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

Data da primeira autorização: 15 março 2010
Data da última renovação: 15 março 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento <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 do fabricante responsável pela libertação do lote

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior /****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido contém: clopidogrel 75 mg (sob a forma hidrogenosulfato) e ácido acetilsalicílico
75 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração 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**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

De acordo com as exigências locais.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

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

EU/1/10/623/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/003 30 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/004 50 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/005 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/006 90 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/007 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/015 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
BLISTER / 14, 28 ou 84 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimido
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

sanofi-aventis groupe

3. PRAZO DE VALIDADE

Val

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
BLISTER / 30, 30X1, 50X1, 90X1 ou 100X1 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

sanofi-aventis groupe

3. PRAZO DE VALIDADE

Val

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido contém: clopidogrel 75 mg (sob a forma hidrogenosulfato) e ácido acetilsalicílico
100 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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

De acordo com as exigências locais.

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

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

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

EU/1/10/623/008 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/009 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/010 30 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/011 50 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/012 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/013 90 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/623/014 100 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
BLISTER / 14, 28 ou 84 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimido
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

sanofi-aventis groupe

3. PRAZO DE VALIDADE

Val

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

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

BLISTER / 30X1, 50X1, 90X1 ou 100X1 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos
clopidogrel/ácido acetilsalicílico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

sanofi-aventis groupe

3. PRAZO DE VALIDADE

Val

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva e para que é utilizado

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva

Não tome Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva

- se é alérgico ao clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6.1).
- 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

Se alguma das seguintes situações mencionadas se aplicarem a si, deverá informar o seu médico antes de tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva:

- 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.
- se ingere bebidas alcoólicas, devido ao risco acrescido de hemorragias ou lesão gastrointestinal.
- se tem uma doença chamada de deficiência de glucose-fosfato desidrogenase (G6PD) devido ao risco de ocorrência de uma forma particular de anemia (número baixo de glóbulos vermelhos no sangue).

Enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva:

- 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 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).
- 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 Zentiva 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 Zentiva:

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar:

- medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia tais como:
 - Anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue,
 - 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,
 - ticlopidina, outro medicamento antiplaquetário,
 - um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (incluindo, mas não restringido a, fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão,
- omeprazol ou esomeprazol, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago.
- metotrexato, um medicamento usado para tratar uma doença das articulações grave (artrite reumatoide) ou uma doença de pele (psoríase),
- acetazolamida, um medicamento usado para tratar glaucoma (pressão ocular aumentada) ou epilepsia ou para aumentar o fluxo de urina.
- probenecida benzbromarona ou sulfipirazona, medicamentos usados para tratar a gota.
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos usados para tratar infeções fúngicas,
- efavirenz ou tenofovir, medicamentos para tratar infeções por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana)
- ácido valpróico, valproato ou carbamazepina, medicamentos para tratar algumas formas de epilepsia,
- vacina da varicela, um medicamento usado na prevenção de varicela ou herpes zoster, num prazo de 6 semanas a tomar DuoPlavin, ou se teve infeção ativa de varicela ou de herpes zoster (ver secção 2 “Crianças e adolescentes”),
- moclobemida, medicamento utilizado para tratar a depressão.
- repaglinida, medicamento para tratar a diabetes,
- paclitaxel, medicamento para tratar o cancro,
- nicorandilo, medicamento para tratar dor no peito cardíaca.
- opióides: enquanto estiver a ser tratado com clopidogrel, deve informar o seu médico antes de lhe ser prescrito qualquer tratamento com opiáceos.

Deve parar outro tratamento com clopidogrel enquanto estiver a tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva.

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 Zentiva 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 Zentiva. Se ficar grávida durante o tratamento com Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, deve consultar imediatamente o seu médico, uma vez que é recomendado não tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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 Zentiva não deve afetar a sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém lactose:

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 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.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém óleo de rícino hidrogenado

Este pode causar mau estar do estômago ou diarreia.

3. Como tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva

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 Zentiva 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 Zentiva. 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 Zentiva do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, 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.

Para as embalagens de 14, 28 e 84 comprimidos, pode verificar o dia em que pela última vez tomou Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva, consultando o calendário impresso no blister.

Se parar de tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos possíveis efeitos secundários está descrita em seguida usando a seguinte convenção:

- muito frequentes: afetam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

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 Zentiva é a hemorragia. A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódos negros, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça (sobretudo em pessoas idosas), pulmão ou articulações.

Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva

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”).

Os 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, náuseas, prisão de ventre, gás excessivo no estômago ou bexiga, vermelhidão, comichão, tonturas, formigueiro ou dormência

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

Vertigens, aumento da mama nos homens.

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

Icterícia(amarelecimento da pele e/ou olhos), 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 e muscular, alterações na forma como as coisas sabem ou perda do paladar, inflamação dos vasos.

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

Perfurações da úlcera, zumbido nos ouvidos, reações alérgicas repentinas com perigo de vida ou reacções de hipersensibilidade com dor no peito ou abdominal (na zona do estômago), 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 e uma forma particular de anemia (número baixo de glóbulos vermelhos no sangue) (ver secção 2 “Advertências e precauções), inchaço.

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 Zentiva

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

Não utilize Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

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 Zentiva

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

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 do comprimido: manitol (E421), macrogol 6.000, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido de milho, óleo rícino hidrogenado (ver secção 2 “Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém óleo de rícino hidrogenado”), ácido esteárico e sílica coloidal anidra
- Revestimento do comprimido: lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém lactose), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro amarelo (E172),
- Agente polidor: cera de carnaúba.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: manitol (E421), macrogol 6.000, celulose microcristalina, Hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido de milho, óleo de rícino hidrogenado (ver secção 2 “Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém óleo de rícino hidrogenado), ácido esteárico e sílica coloidal anidra
- Revestimento do comprimido: lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva contém lactose”), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172),
- Agente polidor: cera de carnaúba.

Qual o aspeto de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva e conteúdo da embalagem

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/75 mg são ovais, ligeiramente, biconvexos, amarelos, revestidos por película, tendo gravado num dos lados o número “C75” e no outro “A75” São fornecidos em caixas de cartão contendo:

- 14, 28, 30 e 84 comprimidos em blisters de alumínio
- 30x1, 50x1, 90x1 e 100x1 comprimido em blisters de alumínio perfurados de dose unitária.

Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) de Clopidogrel/Ácido Acetilsalicílico Zentiva 75 mg/100 mg são ovais, ligeiramente, biconvexos, ligeiramente rosa, revestidos por película, tendo gravado num dos lados o número “C75” e no outro “A100” São fornecidos em caixas de cartão contendo:

- 14, 28 e 84 comprimidos em blisters de alumínio
- 30x1, 50x1, 90x1 e 100x1 comprimido em blisters de alumínio perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

Fabricantes :

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0)180 20 200 10

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Este folheto foi revisto pela última vez em

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