

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel HCS 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 13 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, redondos e ligeiramente convexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos:

O clopidogrel é indicado em:

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

Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular

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

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e idosos (com mais de 65 anos de idade)

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

Em doentes com síndrome coronária aguda:

- Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q): a terapêutica com clopidogrel deve ser iniciada com uma dose de

carga de 300 mg em toma única, seguida de 75 mg uma vez por dia (com ácido acetilsalicílico, AAS, 75 mg – 325 mg por dia). Dado que doses mais elevadas de ácido acetilsalicílico estão associadas a um maior risco hemorrágico, recomenda-se que a dose de ácido acetilsalicílico não seja superior a 100 mg. A duração óptima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos justificam o seu uso até 12 meses, observando-se o seu benefício máximo aos 3 meses (ver secção 5.1).

- Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST: a terapêutica com clopidogrel no deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos, seguida de dose única diária de 75 mg de clopidogrel. Para doentes com idade superior a 75 anos o clopidogrel deve ser iniciado sem dose de carga. A terapêutica em associação deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da associação do clopidogrel com o ácido acetilsalicílico além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1)

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

Se não for tomada uma dose:

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

- População pediátrica

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

- Disfunção renal

A experiência terapêutica em doentes com disfunção renal é limitada (ver secção 4.4).

- Disfunção hepática

A experiência terapêutica em doentes com doença hepática moderada, que podem ter diátese hemorrágica, é limitada (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 2 ou secção 6.1.
- Disfunção hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragias e perturbações hematológicas

Devido ao risco de hemorragia e de reacções adversas hematológicas, deve ser imediatamente considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver a secção 4.8). A semelhança de outros agentes antiagregantes, o clopidogrel deve ser utilizado com precaução em doentes que podem ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com AAS, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores da Cox-2, ou inibidores selectivos da recuperação da serotonina (ISRSs) ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como

pentoxifilina (ver secção 4.5). Os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente, para se detectarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A administração concomitante de clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada, uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.5).

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

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

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

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

Hemofilia adquirida

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

Acidente vascular cerebral isquémico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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

Substrato de 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 se têm história de hipersensibilidade a tienopiridinas (tais como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) dado que têm sido notificados casos de reatividade cruzada entre tienopiridinas (ver secção 4.8). As tienopiridinas podem provocar reações alérgicas ligeiras a moderadas tais como erupção cutânea, angioedema ou reação cruzada, ou reações cruzadas hematológicas tais como trombocitopenia e neutropenia. Doentes que desenvolveram anteriormente reações alérgicas e/ou hematológicas a uma tienopiridina podem ter um risco acrescido de

desenvolverem a mesma ou outra reação a outra tienopiridina. Aconselha-se a monitorização de sinais de hipersensibilidade em doentes com alergia conhecida a tienopiridinas.

Compromisso renal

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

Compromisso hepática

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

Excipientes

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

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

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

Anticoagulantes orais

A administração concomitante de clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.4). Embora a administração de 75 mg diárias 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 co-administração de clopidogrel com varfarina aumenta o risco de hemorragia devido aos efeitos independentes na hemostase.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

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

Ácido acetilsalicílico (AAS)

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

Heparina

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

Trombolíticos

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

AINEs

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

ISRS's

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

Outras terapêuticas concomitantes

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima tem um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do clopidogrel. A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução, o uso concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver 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, carbamazepina e efavirenz.

Inibidores da Bomba de Protões (IBP): O Omeprazol 80 mg, administrado uma vez ao dia ao mesmo tempo que o clopidogrel ou com 12 horas de intervalo entre as administrações dos dois medicamentos, diminuiu a exposição do metabolito activo em 45% (dose de carga) e 40% (dose de manutenção). A diminuição foi associada a uma redução na inibição da agregação plaquetária em 39% (dose de carga) e 21% (dose de manutenção). É esperado que o Esomeprazol tenha uma interacção similar com o clopidogrel.

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interacção farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD), em termos de acontecimentos cardiovasculares *major*, foram notificados tanto em estudos observacionais como clínicos. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol ou de esomeprazol deve ser desencorajado (ver secção 4.4).

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

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

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

Outros medicamentos:

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 44.000 doentes que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 12.000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. Globalmente, o clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao AAS 325 mg/dia, no estudo CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. As reacções adversas clinicamente relevantes que foram observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidas de seguida. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reacções adversas.

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

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

No estudo CURE, não se verificou um excesso de hemorragias major, com clopidogrel mais AAS, nos 7 dias após cirurgia de bypass coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia. Em doentes que continuaram a terapêutica nos 5 dias anteriores à cirurgia de bypass coronário, a taxa do efeito foi de 9,6 % para o clopidogrel mais AAS e de 6,3 % para o placebo mais AAS.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel mais AAS vs o grupo placebo mais AAS. A incidência de hemorragias major foi semelhante entre os dois grupos. Isto foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pelas características de base, e pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos ou heparina.

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

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

Lista tabelar de reacções adversas

As reacções adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na tabela a seguir. As suas frequências estão definidas de acordo com as seguintes convenções: frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica, pancitopénia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida granulocitopenia, anemia
Cardiopatias				Síndrome de Kounis

				(angina vasospástica alérgica / enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao clopidogrel*
Doenças do sistema imunitário				Doença do soro, reacções anafilactóides, hipersensibilidade medicamentosa de reactividade cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4) *
Perturbações do foro psiquiátrico				Estados confusionais, alucinações
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia Intracraniana (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias, tonturas		Alterações de paladar
Afecções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Afecções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Vasculopatias	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite, hipotensão

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis			Hemorragia do tracto respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal com desfecho fatal, pancreatite, colite incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), estomatite
Afecções hepatobiliares				Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, pustulose exantematosas generalizada aguda (PEGA)), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia	
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia

Doenças renais e urinárias		Hematúria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia em locais de injecção			Febre
Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia, diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de plaquetas		

* Informações referentes ao clopidogrel com frequência "desconhecida"

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiagregantes plaquetários excluindo heparina, Código ATC: B01AC04.

Mecanismo de acção

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica e segurança

A segurança e a eficácia do clopidogrel foram avaliadas em 5 estudos clínicos de dupla ocultação com 88.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS, e os estudos CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A com comparação entre clopidogrel e placebo, quando administrados em associação com AAS e outra terapêutica padrão.

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

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

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

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

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

Síndrome coronária aguda

O estudo CURE incluiu 12.562 doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), e que eram incluídos num prazo de 24 horas

após o início do episódio mais recente da dor no peito ou sintomas consistentes com isquémia. Os doentes teriam de apresentar alterações no ECG compatíveis com nova isquémia ou elevação das enzimas cardíacas, troponina I ou T até pelo menos duas vezes acima do limite normal. Os doentes foram aleatorizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) ou placebo (N=6.303, ambos administrados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. Em CURE, a 823 (6,6%) doentes foi administrada terapêutica concomitante com um antagonista dos receptores GPIIb/IIIa. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afectada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel e o placebo pela terapêutica concomitante com heparina.

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

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

O número de doentes que atingiram o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel e 1187 (18,8%) no grupo tratado com placebo e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%-21%; p=0,0005) para o grupo tratado com clopidogrel. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel e 363 (5,8%) no grupo tratado com placebo]. Não se observou qualquer efeito na taxa de hospitalização por angina instável.

Os resultados obtidos em populações com diferentes características (ex.: angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q, níveis de risco baixos a elevados, diabetes, necessidade de revascularização, idade, sexo, etc.) foram consistentes com os resultados da análise primária. Em particular, numa análise pós-hoc em 2172 doentes (17% da população total do CURE) que passaram pela colocação de um stent (Stent CURE), os dados mostraram que o clopidogrel comparado com placebo, demonstrou uma redução do risco relativo significativo de 26,2% a favor do clopidogrel para o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária). Além disso o perfil de segurança do clopidogrel neste subgrupo de doentes não levantou nenhuma preocupação em particular. Ou seja os resultados deste subconjunto estão em linha com os resultados globais do ensaio clínico.

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

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

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; n=1752) ou placebo (n=1739), ambos em associação com AAS (150 a 325 mg de dose de carga, seguidos de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina. Os doentes foram acompanhados durante 30 dias. O objectivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária.

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

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

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

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

Fibrilhação auricular

Os estudos ACTIVE-W e ACTIVE-A, diferentes estudos no programa ACTIVE, incluíram doentes com fibrilhação auricular (FA) que tinham pelo menos um factor de risco para a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais. Baseado nos critérios de inclusão, os médicos incluíram doentes no ACTIVE-W se fossem candidatos a tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) (tal como varfarina). O estudo ACTIVE-A incluiu doentes que não podiam receber tratamento com AVK uma vez que estavam impossibilitados ou demonstraram vontade em não o fazer.

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

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

Os doentes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam FA documentada, isto é, ou FA permanente ou pelo menos 2 episódios de FA intermitente nos 6 meses anteriores, e que tinham pelo menos um dos seguintes factores de risco: idade \geq 75 anos ou entre os 55 e os 74 anos e diabetes mellitus a necessitar de terapêutica medicamentosa, ou Enfarte Agudo do Miocárdio anterior ou doença arterial coronária documentada; tratados para hipertensão sistémica; acidente vascular

cerebral prévio, acidente isquémico transitório, ou embolia sistémica que não do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fracção de ejeção ventricular esquerda < 45%; ou doença periférica vascular documentada. O resultado CHADS₂ médio foi de 2.0 (intervalo 0-6).

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

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

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

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

População pediátrica

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

Num estudo randomizado, duplamente cego, em grupos paralelos (CLARINET), 906 doentes pediátricos (recém nascidos e crianças) com doença cardíaca congénita cianótica atenuada com um shunt arterial sistémico-pulmonar foram randomizados para receber clopidogrel 0,2 mg/kg (n=467) ou placebo (n=439) em simultâneo com uma terapêutica base até ao procedimento cirúrgico seguinte. O tempo médio entre a cirurgia paliativa de colocação do shunt e a primeira administração da medicação do estudo foi de 20 dias. Aproximadamente 88% dos doentes receberam concomitantemente AAS (intervalo de 1 a 23 mg/kg/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos no objectivo composto primário de mortalidade, trombose do shunt ou em intervenção cardíaca antes dos 120 dias de idade após um evento de origem trombótica (89 [19,1%] para o grupo clopidogrel e 90 [20,5%] para o grupo placebo) (ver secção 4.2). A hemorragia foi o efeito secundário mais frequentemente notificado quer no grupo clopidogrel quer no grupo placebo; contudo, não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia entre os grupos. No seguimento de segurança a longo prazo deste estudo, 26 doentes com o shunt ainda colocado ao um ano de idade receberam clopidogrel até aos 18 meses. Durante este período de seguimento não foram registadas preocupações adicionais de segurança.

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. *In vitro* e *in vivo*, o clopidogrel é metabolizado de acordo com duas vias metabólicas principais: uma mediada por esterase 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 activo, 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 activo, que foi isolado *in vitro*, liga-se rapidamente e de forma irreversível aos receptores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

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

Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioactivamente através do ^{14}C , verificou-se uma excreção urinária de aproximadamente 50 % e fecal de aproximadamente 46 %, nas 120 horas posteriores à administração da dose. Após uma dose oral única de 75 mg, o clopidogrel tem uma semi-vida de aproximadamente 6 horas. A semi-vida de eliminação do principal metabolito circulante (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 activo e do metabolito intermédio 2-oxo-clopidogrel. A farmacocinética do metabolito activo do clopidogrel e os seus efeitos antiplaquetários, tal como medido pelos ensaios *ex vivo* de agregação plaquetária, variam de acordo com o genótipo CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucasianos (85 %) e nos Asiáticos (99 %) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são menos frequentes e incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8. Um doente com um estado de metabolizador fraco possuirá dois 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 os Negros e 14% para os Asiáticos. Existem testes disponíveis para determinar os genótipos do CYP2C19 dos doentes.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos saudáveis, 10 em cada 1 dos 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultra-rápido, extenso, intermédio e fraco), avaliou a farmacocinética e a resposta antiplaquetária utilizando doses de 300 mg, seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, cada para um total de 5 dias (estado estacionário). Não foram observadas diferenças substanciais na exposição do metabolito activo e a inibição média da agregação plaquetária (IAP) entre os metabolizadores ultra-rápidos, extensos ou intermédios. Em metabolizadores fracos, a exposição do

metabolito activo diminuiu 63-71% comparado com os metabolizadores extensos. Após o regime dose de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias diminuíram nos metabolizadores fracos com IAP média ($5 \mu\text{M}$ ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 37% (24 horas) e 60% (Dia 5) nos metabolizadores intermédios. Quando os metabolizadores fracos receberam um regime de 600 mg/150 mg, a exposição ao metabolito activo foi maior no que no regime de 300 mg/75 mg. Adicionalmente, IAP foi de 32% (24 horas) e 61% (Dia 5) que foram maiores do que nos metabolizadores fracos a receber o regime de 300 mg/75 mg, e foi similar aos outros grupos de metabolizadores do CYP2C19 a receber o regime de 300 mg/75 mg. Um regime de dose apropriado para esta população de doentes não foi estabelecido nos resultados finais dos ensaios clínicos.

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

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliada em estudos prospectivos, randomizados e controlados. Existem, contudo, um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de genotipificação: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos coorte.

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

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

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

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

Populações especiais

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

Compromisso da função renal

Após doses repetidas de 75 mg de clopidogrel/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 saudáveis, no entanto o prolongamento do tempo da hemorragia foi semelhante ao observado em indivíduos saudáveis aos quais se administraram 75 mg de clopidogrel por dia. A tolerância clínica foi boa em todos os doentes.

Compromisso da função hepática

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

Raça

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Crospovidona (Tipo A)
Macrogol 6.000
Óleo de rícino hidrogenado

Revestimento:

Ácool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Talco
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu contendo 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película ou blister de OPA/Alu/PVC-Alu perfurado de dose unitária contendo 28x1, 28x1 (embalagem calendário), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 e 100x1 comprimidos revestidos por película dentro de uma caixa de cartão.

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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B 2650 Edegem
Bélgica

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

EU/1/10/651/001	Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/002	Embalagem de 30 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/003	Embalagem de 50 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/004	Embalagem de 56 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/005	Embalagem de 84 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/006	Embalagem de 90 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/007	Embalagem de 100 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu
EU/1/10/651/008	Embalagem de 28x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária
EU/1/10/651/009	Embalagem de 28x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária (embalagem calendário)
EU/1/10/651/010	Embalagem de 30x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária
EU/1/10/651/011	Embalagem de 50x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária
EU/1/10/651/012	Embalagem de 56x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária
EU/1/10/651/013	Embalagem de 84x1 comprimidos revestidos por película em blisteres de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária

EU/1/10/651/014	Embalagem de 90x1 comprimidos revestidos por película em blisters de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária
EU/1/10/651/015	Embalagem de 100x1 comprimidos revestidos por película em blisters de OPA/Alu/PVC-Alu perfurados de dose unitária

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

Data da primeira autorização: 28 Outubro 2010.

Data da última renovação: 16 Junho 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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 EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovénia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- Relatório Periódico de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança 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/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

- Sistema de Farmacovigilância**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

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

- Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel HCS 75 mg Comprimidos revestidos por película
clopidogrel

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém óleo de rícino hidrogenado.
Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
28x1 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
30x1 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
50x1 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56x1 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
84x1 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
90x1 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
100x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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

HCS bvba
H. Kennisstraat 53
B-2650 Edegem
Bélgica

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

EU/1/10/651/001	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/002	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/003	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/004	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/005	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/006	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/007	100 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/008	28x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/009	28x1 comprimidos revestidos por película (embalagem calendário)
EU/1/10/651/010	30x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/011	50x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/012	56x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/013	84x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/014	90x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/651/015	100x1 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 HCS 75 mg generico

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 (28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 84, 84x1, 90, 90x1, 100, 100x1 comprimidos
revestidos por película)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel HCS 75 mg Comprimidos revestidos por película
clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

HCS bvba

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

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

BLISTER (28x1 comprimidos revestidos por película – embalagem calendário)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel HCS 75 mg Comprimidos revestidos por película
clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

HCS bvba

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel HCS 75 mg Comprimidos revestidos por película Clopidogrel

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

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

O que contém este folheto:

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

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

Clopidogrel HCS contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetários. As plaquetas são estruturas muito pequenas no sangue, que se agregam durante a coagulação do sangue. Impedindo esta agregação, os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos (um processo denominado trombose).

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

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

- Tem uma situação de endurecimento das artérias (também conhecida por aterosclerose), e
- Já teve anteriormente um ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou uma situação conhecida como doença arterial periférica, ou
- Já teve uma dor forte no peito conhecida como “angina instável” ou “enfarte de miocárdio” (ataque cardíaco). Para o tratamento desta condição o seu médico poderá ter colocado um *stent* na artéria bloqueada ou estreitada para recuperar a circulação eficaz de sangue. O seu médico deverá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- Se tem um batimento cardíaco irregular, uma condição conhecida por “fibrilhação auricular” e não pode tomar medicamentos conhecidos como “anticoagulantes orais” (antagonistas da vitamina K) que previnem a formação de novos coágulos e o crescimento dos coágulos já existentes. Deve-lhe ter sido dito que os “anticoagulantes orais” são mais eficazes que o ácido acetilsalicílico ou o uso combinado de Clopidogrel HCS e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito Clopidogrel HCS mais ácido acetilsalicílico caso não possa tomar “anticoagulantes orais” e não tenha um risco acrescido de hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Clopidogrel HCS

Não tome Clopidogrel HCS:

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

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

Advertências e precauções

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

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

Enquanto está a tomar Clopidogrel HCS:

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

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças (com menos de 12 anos de idade) pois não funciona.

Outros medicamentos e Clopidogrel HCS

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

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

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

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

- heparina, ou qualquer outro medicamento injectável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- ticlopidina, outro agente 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 estomágo,
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções fúngicas,
- efavirenz, medicamento para tratar infecções por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana),
- carbamazepina, um medicamento para tratar algumas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento utilizado para tratar a depressão,
- repaglinida, medicamento para tratar a diabetes,
- paclitaxel, medicamento para tratar o cancro.

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

Gravidez e aleitamento

É preferível não tomar este medicamento durante a gravidez.

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

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

A sua capacidade para conduzir ou para utilizar máquinas não deverá ser afectada pelo Clopidogrel HCS.

Clopidogrel HCS

contém óleo de rícino hidrogenado

Isto pode causar distúrbios no estômago ou diarreia.

3. Como tomar Clopidogrel HCS

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada, incluindo doentes com uma condição designada de fibrilação auricular (um batimento cardíaco irregular), é de um comprimido de 75 mg de Clopidogrel HCS por dia tomado por via oral com ou sem alimentos e à mesma hora, todos os dias.

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

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

Se tomar mais Clopidogrel HCS 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 HCS

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

Se se esquecer por mais de 12 horas, tome simplesmente a próxima dose na hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido esquecido.

Para a embalagem calendário de 28x1, pode verificar o último dia em que tomou o comprimido de Clopidogrel HCS referindo-se ao calendário impresso no blister.

Se parar de tomar Clopidogrel HCS

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se tiver:

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

O efeito secundário mais frequente comunicado com Clopidogrel HCS é a hemorragia.

A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódoas negras, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, pulmão ou articulações.

Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Clopidogrel HCS

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

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afectar até 1 em 10 pessoas):
Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar até 1 em 100 pessoas):

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

Efeitos secundários raros (podem afectar até 1 em 1000 pessoas):
Vertigens, aumento da mama nos homens.

Efeitos secundários muito raros (podem afectar até 1 em 10.000 pessoas):
Icterícia, dor abdominal grave, com ou sem dores de costas, febre, dificuldade em respirar por vezes associada com tosse, reacções alérgicas generalizadas, (por exemplo, a sensação geral de calor com desconforto geral súbita até desmaio), inchaço na boca, bolhas na pele, alergia cutânea, boca dorida (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações no gosto da comida.

Efeitos secundários cuja frequência é desconhecida (frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis): Reações de hipersensibilidade com dor no peito ou abdominal.

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Clopidogrel HCS

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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 HCS

- A substância activa é o clopidogrel. Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (sob a forma de cloridrato).

Os outros componentes são (ver secção 2 “Clopidogrel HCS contém óleo de rícino hidrogenado”):

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona (tipo A), macrogol 6.000 e óleo de rícino hidrogenado.
- Revestimento da película: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), talco e macrogol 3000.

Qual o aspecto de Clopidogrel HCS e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, redondos e ligeiramente convexos.

Estão disponíveis caixas contendo 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película em blisters ou caixas de 28x1, 28x1 (embalagem calendário), 30x1, 50x1, 56x1, 84x1, 90x1 e 100x1 comprimidos revestidos por película em blisters perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
HCS bvba, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Bélgica

Fabricantes
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

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

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

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

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

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: (+49) 731 402 08

Eesti
Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filial
Tel: +372 6610801

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

España
TEVA PHARMA, S.L.U.
Tel: +(34) 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

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

Luxembourg/Luxemburg
ratiofarm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél: +49 731 402 02

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

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: 47 66 77 55 90

Österreich
ratiofarm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43/1/97007-0

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

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

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

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

Ísland
ratiopharm Oy
Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

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

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

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44(0) 1977 628500

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

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