

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 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:

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 biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção 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.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e idosos

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

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 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- 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). À 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 ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteróides, incluindo inibidores da Cox-2. 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 ácido acetilsalicílico) os doentes deverão ser advertidos para o facto de poder levar mais tempo do que o normal para parar a hemorragia e que deverão comunicar sempre ao seu médico qualquer hemorragia involgar (local ou duração).

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

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

Acidente vascular cerebral isquémico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do clopidogrel. A relevância clínica desta interacção é incerta. Como precaução o

uso concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5 para a lista de inibidores de CYP2C19 e também a secção 5.2).

Compromisso da função 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 da função hepática

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Anticoagulantes orais: a administração concomitante de clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.4). Embora a administração de 75 mg diários de clopidogrel não tenham modificado a farmacocinética da S-varfarina ou da Razão Normalizada Internacional (INR) em doentes a receber tratamento prolongado com varfarina, a coadministração de clopidogrel com varfarina aumenta o risco de hemorragia devido aos efeitos independentes na hemostase.

Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: clopidogrel deverá ser usado com precaução nos doentes com administração concomitante de terapêutica com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver a secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição da agregação plaquetária mediada pelo clopidogrel, induzida pelo ADP, mas o clopidogrel potenciou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação de plaquetas induzida pelo colagénio. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, durante um dia, não prolongou significativamente o tempo de hemorragia induzida pela ingestão de clopidogrel. É possível que exista uma 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 ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (ver a secção 5.1).

Heparina: num estudo clínico realizado em indivíduos sãos, o clopidogrel não determinou a alteração da dose de heparina, nem alterou o efeito da heparina sobre a coagulação.

A 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 ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

AINEs: num estudo clínico conduzido em voluntários sãos, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno revelou um aumento da perda de sangue oculto a nível gastrointestinal. Contudo, devido à inexistência de estudos de 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 encarada com precaução (ver a secção 4.4).

Outras terapêuticas concomitantes:

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

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

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 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 (excepto cimetidina que é um inibidor do CYP2C19) 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.

Para além da informação relativa às interacções específicas do medicamento acima descritas, 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, antidiispidémicos, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiepilépticos, e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interacções adversas de relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

Amamentação

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

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

A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 42 000 doentes, que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 9 000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. As reacções adversas clinicamente relevantes que foram observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidos de seguida. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, no estudo CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reacções adversas.

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

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

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

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

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

As reacções adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na tabela a seguir. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

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
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, granulocitopenia, anemia
Doenças do sistema imunitário				Doença do soro, reacções anafilactóides, doença do soro
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
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxis			Hemorragia do tracto respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial
Doenças	Hemorragia	Úlcera gástrica e	Hemorragia	Hemorragia

gastrointestinais	gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência.	retroperitoneal	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	Nódulos negros	Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bolhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupção cutânea eritematosa, urticária, eczema e líquen plano
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematuria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia em locais de injeção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de plaquetas		

4.9 Sobredosagem

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

Não foi encontrado nenhum antídoto da actividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correcção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efectuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiagregantes plaquetários excluindo heparina, código ATC: B01AC-04.

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 libertação de ADP. .

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

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.

A segurança e eficácia do clopidogrel foram avaliadas em 4 estudos clínicos de dupla ocultação com 80.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY e COMMIT com comparação entre clopidogrel e placebo, quando administrados em associação com AAS e outra terapêutica padrão.

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

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 doentes com aterotrombose manifestada por enfarte de miocárdio recente (< 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico recente (entre 7 dias e 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida (DAP). Os doentes foram aleatoriamente seleccionados para clopidogrel 75 mg/dia ou para o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam 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 1020 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 1000 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.

População pediátrica

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

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

Numa meta-análise incluindo 6 estudos de 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado estacionário, consistente com os resultados acima, foi demonstrada que a exposição ao metabolito activo diminuiu em 28% para os metabolizadores intermédios e 72% para metabolizadores fracos

enquanto que a inibição da agregação plaquetária (5 µM ADP) diminuiu com diferenças de 5,9% e 21,4% na IAP, respectivamente quando comparado com os metabolizadores extensos.

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliado em estudos prospectivos, 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), 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 e num dos estudos coorte (Trenk) não se observou um aumento no número de acontecimentos com base no estado do metabolizador.

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

Populações especiais

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

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Raça

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Para doses muito elevadas, foi notificada, para o rato e para o babuíno, uma baixa tolerância gástrica ao clopidogrel (gastrite, erosões gástricas e/ou vómitos). Não houve quaisquer evidências de efeito carcinogénico com a administração de clopidogrel durante 78 semanas a ratinhos e durante 104 semanas a ratos, quando administrado a doses até 77 mg/kg por dia (o que representa uma taxa de

exposição pelo menos 25 vezes superior à exposição verificada em seres humanos que receberam a dose clínica de 75 mg/dia).

O clopidogrel foi testado numa gama de estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo, onde demonstrou não possuir actividade genotóxica. Não foi observado qualquer efeito do clopidogrel na fertilidade do rato macho e fêmea, e também não se revelou teratogénico quer no rato quer no coelho. Quando administrado 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 ricino hidrogenado

Revestimento:

Hidroxipropilcelulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Talco
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 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

Blister de OPA/Alu/PVC-Alu dentro de caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

Blister calendário de OPA/Al/PVC-Al, dentro de caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 56, 84 comprimidos revestidos por película.

Blister perfurado de dose unitária de OPA/Al/PVC-Al em embalagens de cartão contendo 30x1 e 50x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, França

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/559/001-016

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

Data da primeira autorização: 21 de Setembro de 2009

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. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germany

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS A UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de Farmacovigilância

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

Plano de Gestão de Risco

Não foi submetido um Plano de Gestão de Risco. O Pedido de Autorização de Introdução no Mercado tem como base o medicamento de referência para o qual não foram identificados problemas de segurança que exijam medidas adicionais de minimização do risco.

RPSs

O calendário de submissão de RPSs para o medicamento Clopidogrel Qualimed comprimidos revestidos por película deve seguir o calendário de submissão de RPSs do medicamento de referência.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel Qualimed 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

7 comprimidos revestidos por película

7 comprimidos revestidos por película - blister calendário

14 comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película - blister calendário

28 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película - blister calendário

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

56 comprimidos revestidos por película - blister calendário

84 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película - blister calendário

90 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, França

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

7 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/001
14 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/002
28 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/003
30 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/004
50 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/005
56 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/006
84 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/007
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/008
100 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/009
30x1 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/010
50x1 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/559/011
7 comprimidos revestidos por película - blister calendário: EU/1/09/559/012
14 comprimidos revestidos por película - blister calendário: EU/1/09/559/013
28 comprimidos revestidos por película - blister calendário: EU/1/09/559/014
56 comprimidos revestidos por película - blister calendário: EU/1/09/559/015
84 comprimidos revestidos por película - blister calendário: EU/1/09/559/016

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 Qualimed 75 mg

Medicamento já não autorizado

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

BLISTER (CAIXAS DE 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90, 100)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 75 mg Comprimidos revestidos por película

Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Qualimed

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

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

CALENDÁRIO BLISTER (CAIXAS DE 7, 14, 28, 56, 84)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 75 mg Comprimidos revestidos por película

Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Qualimed

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Dias de calendário

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

Semana 1

Semana 2 (para embalagens de 14, 28, 56 e 84 comprimidos)

Semana 3 (para embalagens de 28, 56 e 84 comprimidos)

Semana 4 (para embalagens de 28, 56 e 84 comprimidos)

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Clopidogrel Qualimed 75 mg Comprimidos revestidos por película Clopidogrel

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Clopidogrel Qualimed e para que é utilizado
2. Antes de tomar Clopidogrel Qualimed
3. Como tomar utilizar Clopidogrel Qualimed
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Clopidogrel Qualimed
6. Outras informações

1. O QUE É X E PARA QUE É UTILIZADO

Clopidogrel Qualimed 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 Qualimed é utilizado 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 Qualimed 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.

2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL QUALIMED

Não tome Clopidogrel Qualimed:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente de Clopidogrel Qualimed;
- 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 Qualimed.

Tome especial cuidado com Clopidogrel Qualimed

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

- 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.

Enquanto está a tomar Clopidogrel Qualimed:

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

Clopidogrel Qualimed não se destina a ser utilizado por crianças ou adolescentes.

Ao tomar Clopidogrel Qualimed com outros medicamentos

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

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

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue
- um medicamento anti-inflamatório não esteróide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou qualquer outro medicamento injectável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- omeprazole, esomeprazol ou cimetidina, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloranfenicol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas,
- fluoxetina, fluvoxamina ou moclobemida, medicamentos para tratar depressão,
- carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos para tratar algumas formas de epilepsia,
- ticlopidina, outros agentes antiplaquetários.

Uma utilização ocasional de ácido acetilsalicílico (até 1000 mg num período de 24 horas), uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar dores e baixar a febre, não deve normalmente causar problema, mas o uso prolongado noutras circunstâncias deve ser discutido com o seu médico.

Ao tomar Clopidogrel Qualimed com alimentos e bebidas

O Clopidogrel Qualimed pode ser tomado com ou sem alimentos.

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 Qualimed. Se ficar grávida durante o tratamento com Clopidogrel Qualimed, 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 Qualimed.

Informações importantes sobre alguns componentes de Clopidogrel Qualimed

Clopidogrel Qualimed contém óleo de rícino hidrogenado que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

3. COMO TOMAR CLOPIDOGREL QUALIMED

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

A dose habitual é um comprimido de 75 mg de Clopidogrel Qualimed por dia para ser tomado por via oral com ou sem alimentos e à mesma hora, todos os dias.

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

Se tomar mais Clopidogrel Qualimed 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 Qualimed

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel Qualimed 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 as doses individuais que se esqueceu de tomar.

Para as embalagens de 7, 14, 28, 56, 84 (blister calendário), pode confirmar o dia em que tomou o último comprimido de Clopidogrel Qualimed, consultando o calendário impresso no blister.

Se parar de tomar Clopidogrel Qualimed

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, Clopidogrel Qualimed pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A lista de efeitos secundários possíveis encontra-se descrita abaixo e está definida segundo a seguinte convenção:

- muito frequentes (afecta mais de 1 utilizador em 10)
- frequentes (afecta mais de 1 a 10 utilizadores em 100)
- pouco frequentes (afecta mais de 1 a 10 utilizadores em 1.000)
- raros (afecta mais de 1 a 10 utilizadores em 10.000)
- muito raros (afecta menos de 1 utilizador em 10.000)
- desconhecidos (frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

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 “Tome especial cuidado com Clopidogrel Qualimed”).
- 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 é a hemorragia.

A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódos negros, hematoma (hemorragia involgar 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 Qualimed

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 “Tome especial cuidado com Clopidogrel Qualimed”).

Outros efeitos secundários descritos são

Efeitos secundários frequentes: Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes: dor de cabeça, úlcera de estômago, vómitos, náuseas, prisão de ventre, gás excessivo no estômago ou intestinos, erupção cutânea, comichão, tonturas, formigueiro ou dormência

Efeitos secundários raros: Vertigens

Efeitos secundários muito raros: icterícia, dor abdominal grave, com ou sem dores de costas, febre, dificuldade em respirar por vezes associada com tosse, reacções alérgicas generalizadas, 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.

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

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR CLOPIDOGREL QUALIMED

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Clopidogrel Krka 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 na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Clopidogrel Qualimed

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

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona (tipo A), macrogol 6 000, óleo de rícino hidrogenado,
- Revestimento do comprimido: hidroxipropilcelulose (E463), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), talco e propilenoglicol.

Qual o aspecto de Clopidogrel Qualimed e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, redondos e ligeiramente biconvexos. São fornecidos em caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters.

Estão disponíveis embalagens de 7, 14, 28, 56, 84 comprimidos revestidos por película em blister calendário

Estão disponíveis embalagens de 30x1 e de 50x1 comprimidos revestidos por película em blister perfurado de dose unitária

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, França

Fabricante:

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Bulgaria

Mylan SAS

Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Hungary

Mylan Kft

Tel: 36 1 8026993

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.

Tel: +420 274 770 201

Malta

George Borg Barthet Ltd

Tel: +356 21244205

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Greece

Generics Pharma Hellas EIE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi aprovado 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>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

Medicamento já não autorizado