

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 ricino 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

O clopidogrel é indicado em adultos na prevenção de acidentes aterotrombóticos em:

- Doentes 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 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.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

- Adultos e Idosos

O clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg, com ou sem alimentos.

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)

- **Farmacogenética**
A reduzida metabolização do CYP2C19 está associada com a diminuição da resposta ao clopidogrel. O regime posológico óptimo para metabolizadores fracos não foi ainda determinado (ver secção 5.2).
- **Doentes pediátricos**
A segurança e a eficácia do clopidogrel em crianças e em adolescentes ainda não foram estabelecidas.
- **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).

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 AAS, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), 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 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 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: Com base nos dados da literatura, os doentes com função da CYP2C19 geneticamente reduzida têm uma exposição sistémica menor ao metabolito do clopidogrel e uma resposta antiplaquetária diminuída; e geralmente exibem maior taxa de acontecimentos cardíacos a seguir ao enfarte do miocárdio do que os doentes com função CYP2C19 normal (ver secção 5.2).

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 medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desaconselhado (ver secção 4.5 para a lista de inibidores de CYP2C19, ver 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).

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 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 AAS (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 realizada 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 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 medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secções 4.4 e 5.2).

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

Inibidores da Bomba de Prótons (IBP): Num estudo clínico cruzado, clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguido de 75 mg por dia) foi administrado durante 5 dias em monoterapia e com omeprazol (80 mg em simultâneo com clopidogrel). A exposição ao metabolito activo de clopidogrel diminuiu em 45 % (Dia 1) e 40 % (Dia 5), quando o clopidogrel e o omeprazol foram administrados em simultâneo. A inibição média da agregação plaquetária (IPA) com 5 µM ADP foi diminuída em 39 % (24 horas) e 21 % (Dia 5) quando o clopidogrel e o omeprazol foram administrados em simultâneo. Num outro estudo foi demonstrado que a administração de clopidogrel e de omeprazol realizada com 12 horas de diferença não evitou a sua interacção que parece ser accionada pelo efeito inibidor do omeprazol no CYP2C19. Uma interacção similar é esperada entre o esomeprazol e 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). Não existem dados conclusivos disponíveis sobre a interacção farmacodinâmica de clopidogrel e outros IBP's.

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica, tais como antagonistas dos receptores H2 (excepto a 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.

Dados recolhidos em estudos efectuados em microsomas de fígado humano, indicaram que o metabolito do clopidogrel, ácido carboxílico, pode inibir a actividade do citocromo P450 2C9. Este facto pode conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos de medicamentos tais como fenitoína,

tolbutamida e AINEs, que são metabolizados pelo citocromo P450 2C9. Os dados recolhidos do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser co-administradas em segurança com o clopidogrel.

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, antidiispidémicos, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiepilépticos, e antagonistas GPIIb/IIIa, sem evidência de interacções adversas de relevância clínica.

4.6 Gravidez e aleitamento

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).

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 Teva Generics B.V.

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 observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidas de seguida. Globalmente, o clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao AAS 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 de 9,3 %. A incidência de casos graves foi de 1,4 % para o clopidogrel e de 1,6 % para o AAS.

No estudo CURE, a taxa de episódios hemorrágicos major para o clopidogrel + AAS foi dependente da dose de AAS (<100 mg: 2,6 %; 100-200 mg: 3,5 %; >200 mg: 4,9 %), tal como para a taxa de episódios hemorrágicos major para o placebo + AAS (<100 mg: 2,0 %; 100-200 mg: 2,3 %; >200 mg: 4,0 %). O risco de hemorragia (que representa risco de vida, major, minor, outra) diminuiu ao longo do ensaio: 0-1 mês (clopidogrel: 9,6 %; placebo: 6,6 %), 1-3 meses (clopidogrel: 4,5 %; placebo: 2,3 %), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8 %; placebo: 1,6 %), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2 %; placebo: 1,5 %), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9 %; placebo: 1,0 %). Não se verificou um excesso de hemorragias major, com clopidogrel + AAS, nos 7 dias após cirurgia de bypass coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia (4,4 % clopidogrel + AAS vs 5,3 %

placebo + AAS). 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 + AAS e de 6,3 % para o placebo + AAS.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel + AAS (17,4 %) vs o grupo placebo + AAS (12,9 %). A incidência de hemorragias maior foi semelhante entre os dois grupos (1,3 % versus 1,1 % para os grupos clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente). 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 maior ou hemorragias cerebrais foi baixa e semelhante em ambos os grupos (0,6 % versus 0,5 % nos grupos clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respectivamente).

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 ($< 1/10.000$).

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
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
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal com de fecho 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), angioedema, erupção cutânea eritematosa, urticária, eczema e líquen plano
Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros
Perturbações	Hemorragia em			Febre

gerais e alterações no local de administração	locais de injeção			
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia, 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 a 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 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 36,3), 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 de fin do 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 avaliação.

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

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

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

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

O clopidogrel 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.

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

Farmacogenética

Várias enzimas CYP450 polimórficas activam o clopidogrel. 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 correspondem a um metabolismo reduzido. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para 85 % da função reduzida dos alelos nos caucasianos e 99 % nos asiáticos. Outros alelos associados com o metabolismo reduzido incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8 mas estes são menos frequentes

na população em geral. As frequências publicadas para os fenótipos e genótipos CYP2C19 comuns estão descritas na seguinte tabela.

Frequência do fenótipo e genótipo CYP2C19

	Frequência (%)		
	Raça caucasiana (n=1356)	Raça Negra (n=966)	Chineses (n=573)
Metabolismo extenso: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermédio: CYP2C19*1/*2 ou *1/*3	26	29	50
Metabolismo fraco: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	2	4	14

Até à data, o impacto do genótipo CYP2C19 na farmacocinética do metabolito activo do clopidogrel foi avaliado em 227 indivíduos de 7 estudos notificados. O metabolismo reduzido do CYP2C19, em metabolizadores intermédios e fracos, diminuiu a C_{max} e a AUC do metabolito activo em 30-50 %, após doses de carga de 300 ou 600 mg e doses de manutenção de 75 mg. A exposição menor ao metabolito activo resulta numa menor inibição plaquetária ou maior reactividade plaquetária residual. Até à data, as respostas antiplaquetárias diminuídas ao clopidogrel foram descritas para metabolizadores intermédios e fracos em 21 estudos notificados envolvendo 4.520 indivíduos. A diferença relativa na resposta antiplaquetária entre grupos de genótipos varia entre os estudos dependendo do método usado para avaliar a resposta, mas é normalmente maior que 30 %.

A associação entre o genótipo CYP2C19 e o resultado do tratamento com clopidogrel foi avaliada em 2 análises *post-hoc* de ensaios clínicos (sub-estudos do CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) e em 5 estudos coorte (total n=6.489). No CLARITY e num dos estudos coorte (n=765; Trenk), as taxas de acontecimentos cardiovasculares não diferiram significativamente por genótipo. No TRITON – TIMI 38 e em 3 dos estudos coorte (n=3.516, Collet, Sibbing, Giusti) doentes com um estado metabólico comprometido (intermédio e fraco combinados) tiveram uma taxa mais elevada de acontecimentos cardiovasculares (morte, enfarte do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral) ou trombose de *stent* em comparação com os metabolizadores extensos. No quinto estudo coorte (n=2.208; Simon), a taxa de acontecimentos elevada foi apenas observada nos metabolizadores fracos.

O teste farmacogenético pode identificar genótipos associados com a variabilidade na actividade do CYP2C19.

Pode haver variantes genéticas de outras enzimas CYP450 com efeitos na capacidade para formar o metabolito activo do clopidogrel.

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 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 FARMACÉUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Crospovidona (Tipo A)
Macrogol 6000
Óleo de rícino 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

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 ou 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

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Países Baixos

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

**A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL(VEIS) 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 dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Países Baixos

O Folheto Informativo impresso do medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação 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 À 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 na versão 7.3.1 03/2010 apresentada no Módulo 1.8.1. do pedido da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

RPSs

O esquema de submissão dos RPSs para o **Clopidogrel Teva Generics B.V.** deverá seguir o esquema de submissão de RPSs do medicamento de referência

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

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

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 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

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**

Teva Generics B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**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 Teva Generics B.V. 75 mg

**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 Teva Generics B.V. 75 mg Comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Generics B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Generics B.V. 75 mg Comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Generics B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. e para que é utilizado
2. Antes de tomar Clopidogrel Teva Generics B.V.
3. Como tomar Clopidogrel Teva Generics B.V.
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Clopidogrel Teva Generics B.V.
6. Outras informações

1. O QUE É CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V. E PARA QUE É UTILIZADO

Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V. 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).

2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Não tome Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente de Clopidogrel Teva Generics B.V.;
- 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 Teva Generics B.V..

Tome especial cuidado com Clopidogrel Teva Generics B.V.

Se alguma das seguintes situações se aplicar ao seu caso, deverá informar o seu médico antes de tomar Clopidogrel Teva Generics B.V.:

- 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 Teva Generics B.V.:

- 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 PTI) 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 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 Teva Generics B.V. não se destina a ser utilizado por crianças ou adolescentes.

Ao tomar Clopidogrel Teva Generics B.V. com outros medicamentos

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Clopidogrel Teva Generics B.V. ou vice-versa.

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- 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 utilizado para reduzir a coagulação do sangue;
- um inibidor da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol) para problemas do estômago;
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloranfenicol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas;
- cimetidina, medicamento utilizado para tratar problemas no estômago;
- fluoxetina, fluvoxamina ou moclobemida, medicamentos para tratar a depressão;
- carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos para tratar algumas formas de epilepsia;
- ticlopidina, outros agentes antiplaquetários.

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.

Ao tomar Clopidogrel Teva Generics B.V. com alimentos e bebidas

O Clopidogrel Teva Generics B.V. pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

É preferível não utilizar este medicamento durante a gravidez ou amamentação.

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

Enquanto estiver a tomar Clopidogrel Teva Generics B.V., consulte o seu médico sobre a amamentação de um bebé.

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 Teva Generics B.V..

Informações importantes sobre alguns componentes de Clopidogrel Teva Generics B.V.

Clopidogrel Teva Generics B.V. contém óleo de ricino hidrogenado que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

3. COMO TOMAR CLOPIDOGREL TEVA GENERICS B.V.

Tomar Clopidogrel Teva Generics B.V. sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se teve uma dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), o seu médico pode receitar-lhe 300 mg de Clopidogrel Teva Generics B.V. (4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose habitual é um comprimido de 75 mg de Clopidogrel Teva Generics B.V. por dia para ser tomado por via oral com ou sem alimentos e à mesma hora, todos os dias.

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

Deve tomar Clopidogrel Teva Generics B.V. durante o tempo que o médico assim o prescrever.

Se tomar mais Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V.

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 a dose individual que se esqueceu de tomar.

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

Se parar de tomar Clopidogrel Teva Generics B.V.

Não interrompa o tratamento. 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 Teva Generics B.V. 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 “Tome especial cuidado com Clopidogrel Teva Generics B.V.”).
- 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 (afecta 1 a 10 doentes em 100) comunicado com Clopidogrel Teva Generics B.V. 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 Teva Generics B.V.

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 Teva Generics B.V.”).

Outros efeitos secundários descritos com Clopidogrel Teva Generics B.V. são:

Efeitos secundários frequentes (afecta 1 a 10 doentes em cada 100): Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos secundários pouco frequentes (afecta 1 a 10 doentes em cada 1.000): 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 (afecta 1 a 10 doentes em cada 10.000): Vertigens

Efeitos secundários muito raros (afecta menos de 1 doente em cada 10.000): 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 TEVA GENERICS B.V.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Clopidogrel Teva Generics B.V. 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.

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 Teva Generics B.V.

- 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 celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, crospovidona (tipo A), macrogol 6.000, óleo de rícino hidrogenado no núcleo do comprimido, e hidroxipropilcelulose (E463), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), talco e propilenoglicol no revestimento do comprimido.

Qual o aspecto de Clopidogrel Teva Generics B.V. 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

Teva Generics B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Países Baixos.

Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia
Pharmachemie B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Países Baixos

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.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

Teva Denmark A.S.

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tlf: +45 44 98 55 11

Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

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

España

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

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

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

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

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

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

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

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

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>.