

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como bromidrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 62,16 mg de lactose mono-hidratada e 10 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 cor de rosa claro a rosa, em forma de cápsula, com a gravação “C75” numa das faces e planos na outra face.

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.
- Doentes adultos com síndrome coronária aguda:
 - Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), incluindo doentes em processo de colocação de um *stent* após uma intervenção coronária percutânea, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular

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

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Adultos e população idosa
O clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg.

Em doentes com síndrome coronária aguda:

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

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

Se não for tomada uma dose:

- dentro de um período até 12 horas após a última toma: os doentes deverão tomar a dose de imediato e tomar a dose seguinte no horário normal.
 - por mais de 12 horas do horário da toma: os doentes deverão tomar a dose seguinte no horário habitual e não tomar a dose a dobrar.
- População pediátrica
O clopidogrel não deve ser utilizado em crianças por motivos de eficácia (ver secção 5.1)
 - Compromisso renal
A experiência terapêutica em doentes com insuficiência renal é limitada (ver secção 4.4).
 - Compromisso hepático
A experiência terapêutica em doentes com doença hepática moderada, que podem ter diáteses hemorrágicas, 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 mencionados na secção 2 ou secção 6.1.
- Compromisso hepático grave.
- Hemorragia 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 considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver secção 4.8). À semelhança de outros antitrombóticos, 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, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores da Cox-2, ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRSs). 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 co-administração do clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver 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 ASA), 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.

Hemofilia adquirida

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

Acidente vascular cerebral isquémico recente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: Em doentes que são 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).

Reacções cruzadas entre tienopiridinas

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

Compromisso renal

A experiência terapêutica existente em doentes com insuficiência renal é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.2)

Compromisso hepático

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa: clopidogrel deverá ser usado com precaução nos doentes que recebem concomitantemente antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): o ASA não modificou a inibição da agregação plaquetária mediada pelo clopidogrel, induzida pelo ADP, mas o clopidogrel potenciou o efeito do ASA na agregação de plaquetas induzida pelo colagénio. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ASA, duas vezes ao dia, durante um dia, não prolongou significativamente o tempo de hemorragia induzida pela ingestão de clopidogrel. É possível que exista uma interação 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 secção 4.4). No entanto, o clopidogrel e o ASA foram administrados concomitantemente durante um ano (ver 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 interação 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 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 ASA (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 secção 4.4).

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

Outras terapêuticas concomitantes: Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima 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). 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 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 interações 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 coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

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

Para além da informação relativa às interações específicas do fármaco acima descrita, não foram realizados estudos de interação com o clopidogrel e alguns fármacos 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, agentes que diminuem o colesterol, vasodilatadores coronários, agentes antidiabéticos (incluindo insulina), agentes antiepilépticos, e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interações 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 secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o clopidogrel é excretado no leite materno 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 Pharma B.V.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O clopidogrel tem uma influência nula ou desprezível sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

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

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

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

Lista tabelada de reacções adversas

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros, desconhecidos
Doença do sangue e dos sistemas linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica, pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida granulocitopenia, anemia

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros, desconhecidos
Doenças do sistema imunitário				Doença do soro, reacções anafilactóides, reatividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4*).
Perturbações do foro psiquiátrico				Alucinações, confusão
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana (alguns casos relatados foram fatais), cefaleia, parestesia, 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, pneumonia eosinofílica

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros, desconhecidos
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e úlcera duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal com desfecho fatal, pancreatite, colite (incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), estomatite
Afecções hepatobiliares				Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódulos negros	Erupção cutânea, prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano
Afecções musculoesquelética, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelética (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, desconhecidos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia em locais de injeção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia, diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de plaquetas		

*Informação relativa a clopidogrel com frequência “desconhecida”

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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 hemorragias, 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 prolongado, deverá efectuar-se uma transfusão de plaquetas, que poderá reverter os efeitos do clopidogrel.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de acção

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínicas

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

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

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 doentes com aterotrombose manifestada por enfarte de miocárdio recente (< 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico recente (entre 7 dias e 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida (DAP). Os doentes foram aleatoriamente seleccionados para clopidogrel 75 mg/dia ou para o ASA 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam ASA 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 ASA. Na análise da intenção de tratamento, observaram-se 939 efeitos no grupo do clopidogrel e 1,020 no grupo do ASA (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 ASA (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 [$p = 0,639$]). Em adição, a análise a um subgrupo definido pela idade sugere que o clopidogrel apresenta efeitos benéficos menores em doentes com mais de 75 anos comparativamente ao observado em doentes com ≤ 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 ou 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 ASA (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. No estudo CURE, 823 (6,6 %) dos doentes receberam concomitantemente terapêutica com antagonistas 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 (ACTP) 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 e 9-12 meses, respectivamente. Assim, para além dos 3 meses de tratamento, o benefício observado no grupo clopidogrel + AAS não aumentou, enquanto que o risco de hemorragia persistiu (ver secção 4.4).

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

O número de doentes que atingiram o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refractária) foi de 1,035 (16,5 %) no grupo tratado com o clopidogrel e 1,187 (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 (por exemplo, angina instável ou EM 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 2,172 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 um RRR significativo de 26,2 % a favor do clopidogrel para o objectivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também um RRR 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. Assim, 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, medicamentos que diminuem os lípidos, beta-bloqueantes e inibidores-ECA). A eficácia do clopidogrel foi observada independentemente da dose de AAS (75-325 mg uma vez por dia).

Em doentes com EM agudo com elevação do segmento ST, foram avaliadas a segurança e a eficácia do clopidogrel em 2 ensaios clínicos, o CLARITY e o COMMIT, randomizados, controlados por placebo e de dupla ocultação.

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do EM 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=1.752) ou placebo (n=1.739), 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 EM 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 ≥ 65 anos. Um total de 99,7 % dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7 % específicos para a fibrina e 31,0 % não específicos para a fibrina); 89,5 % heparina; 78,7 % beta-bloqueantes; 54,7 % inibidores-BCA 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 EM confirmado por um electrocardiograma anormal (isto é, elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam clopidogrel (75 mg/dia; n=22.961) ou placebo (n=22.891), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar.

Os objectivos co primários foram a morte por qualquer causa e a primeira ocorrência de um novo enfarte, síncope ou morte. A população incluiu 27,8 % de mulheres, 58,4 % de doentes com ≥ 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 % ($p = 0,002$), representando uma redução absoluta de 0,5 % e 0,9 % respectivamente. Este benefício foi consistente em todas as idades, para ambos os sexos e com ou sem fibrinolíticos, e foi observado nas primeiras 24 horas.

Fibrilhação auricular

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

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

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

Os doentes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam FA documentada, isto é, ou FA permanente ou pelo menos 2 episódios de FA intermitente nos 6 meses anteriores, e que tinham pelo menos um dos seguintes factores de risco: idade ≥ 75 anos ou entre os 55 e os 74 anos e diabetes mellitus a necessitar de terapêutica medicamentosa, ou Enfarte Agudo do Miocárdio anterior ou doença arterial coronária documentada; tratados para hipertensão sistémica; acidente vascular cerebral prévio, acidente isquémico transitório, ou embolia sistémica que não do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fracção de ejeção ventricular esquerda $< 45\%$; ou doença periférica vascular documentada. O resultado CHADS₂ médio foi de 2.0 (intervalo 0-6).

O maior critério de exclusão de doentes foi úlcera péptica documentada nos 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral prévia; trombocitopenia significativa (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$); requisito para fazer clopidogrel ou anticoagulantes orais (ACO); ou intolerância a qualquer um dos dois compostos.

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

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

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

População pediátrica

Num estudo de escalonamento de dose em 86 recém nascidos ou crianças até aos 24 meses com risco de trombose (PICOLLO), 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 $\square$ 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.

Biotransformação

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. *In vitro* e *in vivo* o clopidogrel é metabolizado de acordo com duas vias metabólicas principais: uma mediada por estereases que leva à hidrólise no derivado do ácido carboxílico 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-oxoclopidogrel 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.

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.

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.

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 μ M ADP) de 24% (24 horas) e 37% (Dia 5) quando comparado com IAP 39% (24 horas) e 58% (Dia 5) nos metabolizadores extensos e 57% (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 μ M ADP) diminuiu com diferenças de 5,9% e 21,4% na IAP, respectivamente quando comparado com os metabolizadores extensos.

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi 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), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos coorte.

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

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

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

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

Populações especiais

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

Compromisso 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 hepático

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 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 no rato 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 pelo leite. Consequentemente, um efeito directo (toxicidade ligeira), ou um efeito indirecto (menor palatibilidade), não podem ser excluídos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose (E463)
Crospovidona (tipo A)
Óleo de ricino hidrogenado
Laurilsulfato de sódio

Revestimento

Lactose mono-hidratada
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Laca de alumínio indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses

Para a apresentação de frasco de HDPE, a estabilidade química e física em uso foram demonstradas para:

- Frasco de 30 comprimidos: 30 dias
- Frasco de 100 comprimidos: 100 dias

Todos os comprimidos não utilizados devem ser rejeitados no final deste período.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisteres de dose unitária perfurados de fácil remoção da película de alumínio-alumínio, blisters perfurados de dose-unitária de alumínio-alumínio e frascos de HDPE com fechos de polipropileno ou com fechos de polipropileno resistentes à abertura por crianças e excicante de sílica gel.

- Os blisters perfurados de fácil remoção da película contêm 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimidos revestidos por película.
- Os blisters perfurados contêm 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimidos revestidos por película.
- Os frascos contêm 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/10/649/001-016

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

16.06.2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES
RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E
EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
França

O Folheto Informativo impresso do medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• **Relatório Periódico de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR de blisters de fácil remoção da película (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido revestido por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma 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 (como bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose e óleo de ricino hidrogenado. Ver o folheto informativo para mais informação.

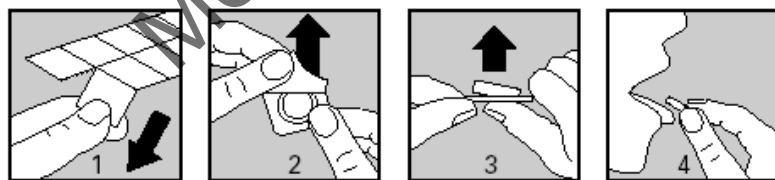
4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14x1 comprimido revestido por película
28x1 comprimido revestido por película
30x1 comprimido revestido por película
50x1 comprimido revestido por película
84x1 comprimido revestido por película
90x1 comprimido revestido por película
100x1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.



1. Separe um alvéolo do resto da fita termossoldada de blisters, rasgando cuidadosamente pelo picotado.
2. Retire cuidadosamente a película de alumínio.
3. Empurre o comprimido para fora.
4. Coloque o comprimido na boca e engula com água ou outro líquido.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Países Baixos

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

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

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido revestido por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR de blisters (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido revestido por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma 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 (como bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14x1 comprimido revestido por película
28x1 comprimido revestido por película
30x1 comprimido revestido por película
50x1 comprimido revestido por película
84x1 comprimido revestido por película
90x1 comprimido revestido por película
100x1 comprimido revestido por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Países Baixos

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

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

BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido revestido por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos revestidos por película
Clopidogrel

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR dos frascos (30 ou 100 comprimidos revestidos por película)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Clopidogrel Teva Pharma 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 (como bromidrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Frascos de HDPE de 30 comprimidos:
Rejeitar 30 dias após a primeira abertura

Frascos de HDPE de 100 comprimidos:
Rejeitar 100 dias após a primeira abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO (30 ou 100 comprimidos revestidos por película)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIAS(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos revestidos por película
Clopidogrel
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Frascos de HDPE de 30 comprimidos:
Rejeitar 30 dias após a primeira abertura

Frascos de HDPE de 100 comprimidos:
Rejeitar 100 dias após a primeira abertura.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos revestidos por película clopidogrel

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Clopidogrel Teva Pharma B.V. e para que é utilizado

O clopidogrel Teva Pharma B.V. contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos chamados “antiagregantes plaquetários”.

Actua impedindo certas partículas do sangue (“plaquetas”) de se juntarem e formarem coágulos sanguíneos que podem bloquear o fluxo de sangue para partes importantes do seu corpo, incluindo o seu coração e o seu cérebro.

Se sofre de endurecimento das artérias (“aterosclerose”), existe um risco aumentado de formação de coágulos sanguíneos nos seus vasos sanguíneos. Em adultos Clopidogrel Teva Pharma BV diminui o risco de formação de coágulos sanguíneos que, por sua vez, reduz o risco de ocorrência de situações graves como ataques cardíacos e derrames.

Foi-lhe receitado Clopidogrel Teva Pharma B.V. porque:

- Tem uma situação de endurecimento das artérias e teve anteriormente um ataque cardíaco, um acidente vascular cerebral ou uma situação conhecida como “doença arterial periférica” (doenças dos vasos sanguíneos excepto aquelas no cérebro e no coração).
- 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 utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- Se tem um batimento cardíaco irregular, uma condição conhecida por “fibrilhação auricular” e não pode tomar medicamentos conhecidos como “anticoagulantes orais” (antagonistas da vitamina K) que previnem a formação de novos coágulos e o crescimento dos coágulos já existentes. Deve-lhe ter sido dito que os “anticoagulantes orais” são mais eficazes que o ácido acetilsalicílico ou o uso combinado de Clopidogrel Teva Pharma B.V. e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito

Clopidogrel Teva Pharma B.V. mais ácido acetilsalicílico caso não possa tomar “anticoagulantes orais” e não tenha um risco acrescido de hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Não tome Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem uma doença grave do fígado.
- Se sofre de alguma outra situação que está a causar hemorragia, tal como uma úlcera de estômago ou hemorragia dentro do cérebro.

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

Advertências e precauções

Informe o seu médico antes de tomar este medicamento:

- Se tem risco aumentado de hemorragia (sangramento). Por exemplo:
 - o Se sofreu recentemente uma lesão grave.
 - o Se foi submetido recentemente ou irá submeter-se a uma cirurgia (incluindo cirurgia dentária).
 - o Se tem uma alteração sanguínea que o torna susceptível a hemorragias internas (sangramentos dentro do seu corpo).
 - o Se sofre de qualquer outra doença que o torna susceptível a hemorragias internas (por exemplo, úlceras de estômago ou feridas no interior do olho).
- Se teve um coágulo na artéria do seu cérebro (acidente vascular cerebral isquémico) que ocorreu nos últimos sete dias.
- Se sofre de doença do fígado ou dos rins.
- Se teve alguma alergia ou reação a qualquer medicamento utilizado para tratar a sua doença.

Enquanto está a tomar Clopidogrel Teva Pharma 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 (conhecida como Púrpura Trombocitopénica Trombótica) que inclui alteração de comportamento, dores de cabeça, coma, perturbações visuais, convulsões (desmaio), falência dos rins, febre, cansaço extremo, fraqueza ou hemorragia no estômago, intestino ou pele (incluindo pequenos pontos vermelhos ou grandes áreas negras) (ver secção 4 “Efeitos Secundários Possíveis”).
- Se se cortar ou ferir, poderá levar mais tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento actua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (por exemplo, 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.
- Deve informar o seu médico ou farmacêutico se sentir algum efeito secundário não mencionado na secção “Efeitos Secundários Possíveis” deste folheto ou se notar que um efeito secundário se torna grave.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças uma vez que este não funciona.

Outros medicamentos e Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

- Anticoagulantes orais (medicamentos orais utilizados para diminuir a coagulação do sangue) tal como a varfarina. O seu uso com Clopidogrel Teva Pharma B.V. não é recomendado.
- Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue).
- Heparina (medicamento utilizado para evitar a coagulação sanguínea).
- Medicamentos utilizados para dissolver os coágulos do sangue (ex., alteplase e estreptocinase).
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (utilizados para tratar situações dolorosas inflamatórias das articulações ou músculos). Ex. ibuprofeno, diclofenac e meloxicam.
- omeprazol, esomeprazol ou cimetidina, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago.
- Fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina ou cloramfenicol, medicamentos utilizados no tratamento de infecções bacterianas e fúngicas.
-
- Carbamazepina ou oxcarbazepina, medicamentos para tratar algumas formas de epilepsia.
- Ticlopidina, outros agentes antiagregantes.
- um inibidor selectivo da recaptção da serotonina (incluindo, mas não restringido a, fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão.
- moclobemida, medicamento utilizado para tratar a depressão.

Ao tomar estes medicamentos em combinação com Clopidogrel Teva Pharma B.V pode resultar num aumento do risco de hemorragia.

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. com alimentos e bebidas

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

Gravidez e amamentação

É preferível não utilizar este medicamento durante a gravidez.

Se estiver grávida ou se suspeitar que está grávida, deve informar o seu médico ou o seu farmacêutico antes de iniciar o tratamento com Clopidogrel Teva Pharma B.V.. Se ficar grávida durante o tratamento com Clopidogrel Teva Pharma B.V., 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.

Se estiver a amamentar ou a planear amamentar, fale com 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

É improvável que a sua capacidade para conduzir ou para trabalhar com máquinas seja afectada pelo Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contém lactose

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

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contém óleo de rícino hidrogenado.
Este pode causar problemas de estômago e diarreia.

3. Como tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

A dose recomendada é um comprimido de 75 mg por dia, que deve ser engolido com água ou com outro líquido. Deve tomar o seu medicamento regularmente à mesma hora, todos os dias. Pode tomá-lo com ou sem alimentos.

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

Deve continuar a tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V. durante o tempo que o médico assim o prescrever.

Se tomar mais Clopidogrel Teva Pharma B.V. do que deveria

Se engoliu (ou outra pessoa) um elevado número de comprimidos ao mesmo tempo, ou se pensa que alguma criança engoliu algum comprimido, contacte o serviço de urgências do seu hospital mais próximo ou o seu médico imediatamente. Tomar mais do que deveria pode provocar um aumento do risco de hemorragia. Leve consigo este folheto, qualquer comprimido não utilizado e a embalagem quando se dirigir ao hospital ou ao seu médico para que saibam quais os comprimidos que foram consumidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel Teva Pharma B.V., mas caso se lembre dentro de 12 horas da dose esquecida, tome o comprimido imediatamente, e tome o próximo comprimido na hora habitual.

Se se esquecer de tomar uma dose de Clopidogrel Teva Pharma B.V., e caso não se lembre dentro de 12 horas da hora esquecida, omita a dose esquecida e tome o próximo comprimido na hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

Não pare de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V. sem falar com o seu médico primeiro.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

Alguns dos efeitos secundários podem ser graves. Deve contactar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

- Febre, sinais de infecção (por exemplo, garganta inflamada), pele pálida ou fraqueza grave. Isto pode ser devido a uma diminuição de algumas células sanguíneas.

- Alterações de comportamento, dores de cabeça, coma, alterações visuais, convulsões (ataques), falência dos rins, febre, cansaço extremo, fraqueza ou hemorragia no estômago, intestinos ou pele (incluindo pequenos pontos vermelhos ou grandes áreas negras). Isto pode indicar que sofre de uma situação grave chamada púrpura trombocitopénica trombótica (uma perturbação rara do sistema de coagulação do sangue que causa a formação de múltiplos coágulos de sangue pelo corpo).
- Sinais de problemas ao nível do fígado, tais como amarelecimento da pele e branco dos olhos (icterícia), associada ou não a hemorragia que aparece debaixo da pele como minúsculos pontos vermelhos, e/ou confusão (ver secção 2 “Advertências e precauções”).
- Inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão, comichão e bolhas na pele. Estes podem ser sinais de uma reacção alérgica.

Hemorragia (sangramento)

O efeito secundário mais frequente (afecta 1 a 10 doentes em 100) comunicado para medicamentos que contêm clopidogrel, é a hemorragia. A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódos negros, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra debaixo da pele), hemorragia nasal ou sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, abdómen, pulmão ou articulações.

Se se cortar ou ferir, poderá levar mais tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento actua. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (por exemplo, cortou-se ao fazer a barba) não tem normalmente que se preocupar. No entanto, se estiver preocupado, se a hemorragia piorar ou se tiver uma hemorragia (sangramento) não esperada em partes pouco normais do seu corpo, deve contactar o seu médico de imediato (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários. Efeitos secundários frequentes (podem afectar até 1 em 10 pessoas):

- Nódos negros, hematoma (hemorragia (sangramento) invulgar debaixo da pele), hemorragia (sangramento) nasal, hemorragia (sangramento) no estômago ou intestinos, aumento de hemorragia (sangramento) no local de uma ferida.
- Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

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

- Dores de cabeça e tonturas (sensação de andar à roda).
- Hemorragia (sangramento) prolongada, hemorragia (sangramento) no interior da cabeça, hemorragia (sangramento) ocular, sangue na urina e/ou púrpura (pontos vermelhos na pele causados pela hemorragia (sangramento) debaixo da pele).
- Erupção cutânea, comichão, sensação de tacto anormal.
- Úlceras no estômago e no intestino delgado, náuseas (enjoo), vômitos, prisão de ventre, flatulência (libertação de gases com mais frequência) e inflamação do estômago provocando mal-estar, perda de apetite e desconforto após comer.
- Diminuição de plaquetas sanguíneas, o que torna mais susceptível a ocorrência de hemorragia (sangramento) ou nódos negros.
- Alterações sanguíneas incluindo uma diminuição no número das células brancas do sangue o que aumenta a possibilidade de ocorrência de infecções.

Efeitos secundários raros (podem afectar até 1 em 1000 pessoas):

- Níveis reduzidos de algumas células brancas sanguíneas, o que aumenta o risco de infecção (neutropenia).
- Vertigens.
- Hemorragia (sangramento) no interior do abdómen.

Efeitos secundários muito raros (podem afectar até 1 em 10.000 pessoas):

- Uma situação grave chamada púrpura trombocitopênica trombótica (uma perturbação rara do sistema de coagulação do sangue que causa a formação de múltiplos coágulos de sangue pelo corpo). Os sintomas podem incluir alteração de comportamento, dores de cabeça, coma, alterações da visão, convulsões (ataques), falência dos rins, febre, cansaço extremo, fraqueza, ou hemorragia (sangramento) no estômago, intestinos ou pele (incluindo pequenos pontos vermelhos ou grandes áreas negras).
- Diminuição grave de algumas células sanguíneas provocando aumento do risco de hemorragia (sangramento) ou nódulos negros, aumento do risco de infecções, pele pálida e cansaço extremo. Reações alérgicas generalizadas (por exemplo, a sensação geral de calor com desconforto geral súbita até desmaio), dificuldades respiratórias, inchaço ou inflamação da boca, alergia cutânea, bolhas na pele.
- Confusão ou alucinações.
- Alterações no paladar.
- Dor na boca (estomatite)
- Inflamação dos vasos sanguíneos, diminuição da tensão arterial.
- Amarelecimento da pele e dos brancos dos olhos (icterícia).
- Hemorragia (sangramento) nos pulmões, garganta, estômago ou intestinos, abdômen ou articulações.
- Hemorragia (sangramento) de feridas pós-operatórias ou outras hemorragias (sangramentos) graves.
- Dor abdominal grave com ou sem dor nas costas, dor nas articulações e dor muscular.
- Diarreia.
- Febre.
- Alterações nos níveis de algumas substâncias no seu sangue ou urina. Isto pode ser detectado através de testes de sangue ou de urina.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, frasco ou blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos de HDPE de 30 comprimidos:

Rejeitar qualquer comprimido não utilizado 30 dias após a primeira abertura do frasco.

Frascos de HDPE de 100 comprimidos:

Rejeitar qualquer comprimido não utilizado 100 dias após a primeira abertura do frasco.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Clopidogrel Teva Pharma B.V.

- A substância activa é o clopidogrel. Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (como bromidrato).
- Os outros componentes são (ver secção 2 “Clopidogrel Teva Pharma B.V. contém lactose” e “Clopidogrel Teva Pharma B.V. contém óleo de rícino hidrogenado”) lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose (E463), crospovidona (tipo A), óleo de rícino hidrogenado e laurilsulfato de sódio, e no revestimento são lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol 4000, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), laca de alumínio indigotina (E132).

Qual o aspecto de Clopidogrel Teva Pharma B.V. e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos revestidos por película são rosa claro a rosa, revestidos por película, comprimidos em forma de cápsula. Uma das faces do comprimido está gravada com “C75”. A outra face do comprimido é plana.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. é apresentado em blisters perfurados de fácil remoção da película de alumínio/alumínio contendo 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido, blisters perfurados de alumínio/alumínio contendo 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ou 100x1 comprimido ou frascos de HDPE com fechos de polipropileno ou com fechos de polipropileno resistentes à abertura por crianças e exsicante de sílica gel contendo 30 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

- Observe que as instruções sobre como remover o comprimido do blister são indicadas na embalagem exterior dos blisters de fácil remoção da película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,

2031 GA Haarlem,
Países Baixos

TEVA Santé SA,
Rue Bellocier,
89107 Sens,
França

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 Tel/Tel: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Tel: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg ratiopharm GmbH Allemagne/Deutschland Tél/Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark A/S Tlf: +45 44 98 55 11	Malta L-Irlanda Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228400
Eesti Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97007-0
España Teva Pharma, S.L.U Tél: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Tél: +(33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Tel: (351) 21 476 75 50

Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: +385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 (0) 51 321 740	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Finnland ratiopharm Oy Sími: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +(39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε. Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Tel: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā Tel: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Tel: +44 (0) 1977 628500

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

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