

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Farnoz 75 mg comprimidos revestidos por película.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 108,90 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Redondos, de cor rosa e revestidos por película.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos:

O clopidogrel é indicado em:

Doentes adultos com enfarte de miocárdio (ocorrido num período compreendido entre alguns dias e menos de 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico (ocorrido num período compreendido entre 7 dias e menos de 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida.

Doentes adultos com síndrome coronária aguda:

- Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), incluindo doentes em processo de colocação de um stent após uma intervenção coronária percutânea, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS).

- Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular  
Em doentes adultos com fibrilhação auricular que têm pelo menos um fator de risco para acidentes vasculares, que não podem receber tratamento com antagonistas da vitamina K (AVK) e que têm um baixo risco hemorrágico, o clopidogrel está indicado

em combinação com AAS na prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral.

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### Adultos e idosos

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 ótima 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 compromisso renal é limitada (ver secção 4.4).

- Compromisso hepático

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

Modo de administração:

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave.

Hemorragia ativa, 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 reações 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 a 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 seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), ou indutores fortes do CYP2C19 ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como pentoxifilina (ver secção 4.5). Os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente, para se detetarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A coadministração do 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 eletiva 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 intraocular).

Enquanto estiverem a tomar clopidogrel (em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico) os doentes deverão ser advertidos para o fato 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 metabolizadores fracos do CYP2C19, o clopidogrel nas doses recomendadas forma menos quantidade do metabolito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função das plaquetas. Existem testes disponíveis para identificar os genótipos CYP2C19 do doente.

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

É esperado que o uso de medicamentos que induzem a atividade do CYP2C19 resulte num aumento dos níveis do metabolito ativo de clopidogrel e possa potenciar o risco de hemorragia. Como precaução o uso concomitante de indutores fortes do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5).

#### Substrato CYP2C8

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

#### Reações cruzadas entre tienopiridinas

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

#### Compromisso renal

A experiência existente em doentes com compromisso renal é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de 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 Farmoz contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Ácido acetilsalicílico (AAS): o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição da agregação plaquetária mediada pelo clopidogrel, induzida pelo ADP, mas o clopidogrel potenciou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação de plaquetas induzida pelo colagénio. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia, durante um dia, não prolongou significativamente o tempo de hemorragia induzida pela ingestão de clopidogrel. É possível que exista uma 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 efetuada com precaução (ver a secção 4.4). No entanto, o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (ver a secção 5.1).

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

A coadministração de heparina não produziu qualquer efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida pelo clopidogrel. É possível que exista uma interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e a heparina, conduzindo a um risco aumentado de hemorragia. Deste modo, a associação destes dois fármacos deve ser efetuada com precaução (ver a secção 4.4).

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante do clopidogrel, agentes trombolíticos específicos ou não para a fibrina e heparinas, foi determinada em

doentes com enfarte agudo de miocárdio. A incidência de hemorragias de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

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

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

Outras terapêuticas concomitantes:

Indutores do CYP2C19

Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito ativo em parte pelo CYP2C19, é esperado que o uso de medicamentos que induzem a atividade desta enzima resulte num aumento dos níveis do metabolito ativo do clopidogrel.

A rifampicina é um indutor forte do CYP2C19, resultando num aumento dos níveis de metabolito ativo do clopidogrel, bem como da inibição plaquetária, a qual, em particular, pode potenciar o risco de hemorragia. Como precaução, o uso concomitante de indutores fortes do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2C19

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

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

Inibidores da Bomba de Protões (IBP):

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

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) em termos de acontecimentos cardiovasculares major foram notificados tanto em estudos observacionais como clínicos. Como precaução, o

uso concomitante de omeprazol ou esomeprazol deve ser desencorajado (ver secção 4.4).

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

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

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> ou antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Em doentes infetados pelo VIH tratados com terapêuticas antirretrovirais (TAR) potenciadas com ritonavir ou com cobicistate foi demonstrada uma exposição significativamente inferior ao metabolito ativo do clopidogrel e a diminuição sobre a inibição da agregação plaquetária. Embora a relevância clínica destes resultados seja inconclusiva, existiram notificações espontâneas de doentes infetados pelo VIH tratados com TAR potenciadas, que apresentaram acontecimentos reoclusivos após a desobstrução das artérias ou após sofrerem acontecimentos trombóticos com um esquema de tratamento adicional com clopidogrel. A coadministração de clopidogrel com ritonavir reduz a inibição da agregação plaquetária induzida pelo clopidogrel. Por conseguinte, o uso concomitante de clopidogrel com terapêuticas antirretrovirais potenciadas deve ser desencorajado.

Outros medicamentos: Foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interações 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 atividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

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

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

Para além da informação relativa às interações específicas do fármaco acima descritas, 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, hipolipemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiepiléticos e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

Tal como com outros inibidores orais do P2Y<sub>12</sub>, a coadministração de agonistas opióides tem o potencial de retardar e reduzir a absorção do clopidogrel presumivelmente devido ao esvaziamento gástrico lento. A relevância clínica é desconhecida. Considerar o uso parentérico de um agente antiagregante plaquetário, em doentes com síndrome coronária aguda que necessitem de coadministração de morfina ou outros agonistas opióides.

#### 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 diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver a secção 5.3).

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### 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 reações adversas clinicamente relevantes observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A



são discutidas de seguida. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reações adversas.

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

No estudo CAPRIE, em doentes tratados com clopidogrel ou com AAS, a incidência global de qualquer hemorragia foi 9,3%. A incidência de casos graves foi semelhante para o clopidogrel e 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 ácido acetilsalicílico versus o grupo placebo + AAS. A incidência de hemorragias major foi semelhante entre os dois grupos. Isto foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pelas características de base pelo tipo de terapêutica com fibrinolíticos ou heparina.

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

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 trato 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%, respetivamente). 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%, respetivamente), entre grupos.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações 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
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica/Pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia.
Cardiopatias				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoplástica/enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao clopidogrel *
Doenças do sistema imunitário				Reações anafilactóides, doença do soro, reatividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)*, síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em doentes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa)*.
Perturbações do foro psiquiátrico				Estados confusionais e alucinações

Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações de paladar, ageusia
Afeções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intraocular, retiniana)		
Afeções 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 trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncospasmo, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal (com desfecho fatal), pancreatite, colite (incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), estomatite
Afeções hepatobiliares				Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea, prurido, hemorragia		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de

		cutânea (púrpura)		Stevens Johnson, eritema multiforme, pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia	
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrose), artralgia, artrite, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações locais de administração	Hemorragia em locais de injeção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição da contagem de plaquetas e neutrófilos		

\*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 dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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 atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária uma correção imediata do tempo de hemorragia (que se encontra prolongado), deverá efetuar-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 ação

O clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O Clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabolito ativo do clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina ("ADP") ao seu recetor plaquetário P2Y<sub>12</sub>, e a subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afetadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7 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 ativação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

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

##### Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

O clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos acidentes isquémicos (objetivo combinado para enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e morte por acidente vascular) quando comparado com o ácido acetilsalicílico. Na análise da intenção de tratamento observaram-se 939 efeitos no grupo do clopidogrel e 1.020 no grupo do ácido acetilsalicílico (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 objetivo secundário, não revelou existir uma diferença estatisticamente significativa entre o clopidogrel (5,8%) e o ácido acetilsalicílico (6,0%).

Numa análise de subgrupo por tipo de acontecimento incluído (enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e doença arterial periférica) o benefício parece ser superior (atingindo um significado estatisticamente relevante de  $p=0,003$ ) para os doentes com doença arterial periférica (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 ácido acetilsalicílico), 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 ácido acetilsalicílico (RRR= -4,0%; IC: -22,5 a 11,7 [ $p=0,639$ ]). Como complemento, a análise a um subgrupo definido pela idade dos doentes, sugere que o clopidogrel apresenta efeitos benéficos mais relevantes em doentes com idades  $\leq 75$  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 perspetiva 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. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afetada 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 objetivo 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 (objetivo primário), com reduções do risco relativo de 22% (IC: 8,6; 33,4), 32% (IC: 12,8; 46,4), 4% (IC: -26,9; 26,7), 6% (IC: -33,5; 34,3) e 14% (IC: -31,6; 44,2), durante os intervalos do estudo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respetivamente. Assim, para além dos 3 meses de tratamento, o benefício observado no grupo clopidogrel + 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária) 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária). 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, aleatorizados, controlados por placebo e de dupla ocultação.

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; n=1752) 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 objetivo primário foi a ocorrência do composto de uma artéria ocluída relacionado com enfarte no angiograma no momento pré-alta ou morte ou enfarte do miocárdio recorrente antes da angiografia coronária.

Para doentes que não realizaram uma angiografia, o objetivo primário foi a morte ou enfarte do miocárdio recorrente por volta do Dia 8 ou da alta hospitalar. A população de doentes incluiu 19,7% de mulheres e 29,2% de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Um total de 99,7% dos doentes recebeu fibrinolíticos (68,7% específicos para a fibrina e 31,1% não específicos para a fibrina); 89,5% heparina; 78,7% 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 objetivo primário, representando uma redução absoluta de 6,7% e 36% de redução da vantagem a favor do clopidogrel (95% IC: 24 - 47%, p <0,001), na sua maioria devido a uma diminuição das artérias ocluídas relacionado com o enfarte. Este benefício foi consistente ao longo de todos os subgrupos predefinidos segundo a idade e sexo dos doentes, localização do enfarte e tipo de fibrinolíticos ou heparina usados.

O desenho fatorial 2x2 do ensaio clínico COMMIT incluiu 45.852 no prazo de 24 horas após o início dos sintomas suspeitos de enfarte do miocárdio confirmado por um eletrocardiograma anormal (isto é elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam clopidogrel (75 mg/dia; n=22.961) ou placebo (n=22.891), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objetivos primários foram a morte por



qualquer causa e a primeira ocorrência de um novo enfarte, síncope ou morte. A população incluiu 27,8% de mulheres, 58,4% de doentes com idade igual ou superior a 60 anos (26%  $\geq$  70 anos) e 54,5% de doentes a receberem fibrinolíticos.

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

#### Troca de agentes inibidores P2Y12 no Síndrome Coronário Agudo

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

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

#### TOPIC (Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome)

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

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

O objetivo primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$  em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 doentes (13,4%) no grupo de troca TAPD e em 85 doentes (26,3% no grupo TAPD inalterado ( $p<0,01$ ). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente impulsionada por menos acontecimentos hemorrágicos, sem diferença relatada nos endpoints isquémicos ( $p=0,36$ ), enquanto a hemorragia BARC  $\geq 2$ , ocorreu com menos frequência no grupo de troca TAPD (4,0%) versus 14,9% no grupo TAPD inalterado ( $p<0,01$ ). Os acontecimentos hemorrágicos definidos como todos os BARC, ocorreram em 30

doentes (9,3%) no grupo de troca TAPD e em 76 doentes (23,5%) no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ).

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

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

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

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

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 fator 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 aleatorizados 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

fatores de risco: idade igual ou superior a 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 sistêmica; acidente vascular cerebral prévio, acidente isquêmico transitório, ou embolia sistêmica que não do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção ventricular esquerda < 45%; ou doença periférica vascular documentada. O resultado CHADS2 médio foi de 2.0 (intervalo 0-6).

O maior critério de exclusão de doentes foi úlcera péptica documentada nos 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral prévia; trombocitopenia significativa (contagem de plaquetas < 50 x 10<sup>9</sup>/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 antiarrítmicos, 52,1% de beta-bloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

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

#### População pediátrica

Num estudo de escalonamento de dose em 86 recém nascidos ou crianças até aos 24 meses com risco de trombose (PICOLO), o clopidogrel foi avaliado em doses consecutivas de 0,01; 0,1 e 0,2 mg/kg em recém nascidos e crianças, e em doses de 0,15 mg/kg apenas em recém nascidos. A dose de 0,2 mg/kg atingiu a inibição média de 49,3% (5 μM 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 aleatorizados 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 objetivo 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 efetuados 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 (inativo) 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 (inativo) ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respetivamente). In vitro, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações.

### Biotransformação

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

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

### Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioativamente através do <sup>14</sup>C, verificou-se uma excreção urinária de aproximadamente 50% e fecal de aproximadamente 46%, nas 120 horas posteriores à administração da dose. Após uma dose oral única de 75 mg, o clopidogrel tem uma semivida de aproximadamente

6 horas. A semivida de eliminação do principal metabolito circulante (inativo) foi de 8 horas, quer após a administração de dose única, quer após a administração de doses repetidas.

#### Farmacogenética

O CYP2C19 está envolvido na formação do metabolito ativo e do metabolito intermédio 2-oxo clopidogrel. A farmacocinética do metabolito ativo do clopidogrel e os seus efeitos antiplaquetários, tal como medido pelos ensaios ex vivo de agregação plaquetária, variam de acordo com o genótipo CYP2C19.

O alelo CYP2C19\*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucasianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são 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 (ultrarrápido, extenso, intermédio e fraco), avaliaram a farmacocinética e a resposta antiplaquetária utilizando doses de 300 mg, seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, cada para um total de 5 dias (estado estacionário).

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

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

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliada em estudos prospetivos, aleatorizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de

genotipificação: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos coorte.

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

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

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

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

#### Populações especiais

A farmacocinética do metabolito ativo 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 seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel. Para doses muito elevadas, foi notificada, para o rato e para o babuíno, uma baixa tolerância gástrica ao clopidogrel (gastrite, erosões gástricas e/ou vômitos).

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

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

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

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose anidra

Amido pré-gelificado

Macrogol 6000

Celulose microcristalina

Óleo vegetal hidrogenado.

Revestimento:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Lactose mono-hidratada

Macrogol

Triacetina

Óxido de ferro vermelho (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blister de PCTFE/PE/PVC-Alu, em embalagens, acondicionando 10, 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

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

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5193610 – 10 comprimidos revestidos por película, 75 mg, blister de PCTFE+PE+PVC/Alu

Nº de registo: 5193628 – 14 comprimidos revestidos por película, 75 mg, blister de PCTFE+PE+PVC/Alu

Nº de registo: 5193636 – 28 comprimidos revestidos por película, 75 mg, blister de PCTFE+PE+PVC/Alu

Nº de registo: 5193644 – 56 comprimidos revestidos por película, 75 mg, blister de PCTFE+PE+PVC/Alu

Nº de registo: 5193651 – 60 comprimidos revestidos por película, 75 mg, blister de PCTFE+PE+PVC/Alu

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

Data da primeira autorização: 30 de abril de 2009

Data da última renovação: 19 de setembro de 2014

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO