

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemopassduo, 75 mg + 75 mg, cápsulas  
Hemopassduo, 75 mg + 100 mg, cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 75 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

Cada cápsula contém 75 mg de clopidogrel (como hidrogenossulfato) e 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 104.55 mg de lactose anidra e 1.008 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula dura de gelatina com cabeça e corpo brancos contendo 4 comprimidos revestidos por película de cor rosa e 3 comprimidos revestidos por película de cor branca.

Cápsula dura de gelatina com cabeça vermelha e corpo branco contendo 4 comprimidos revestidos por película de cor rosa e 4 comprimidos revestidos por película de cor branca.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hemopassduo está indicado na prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos em doentes adultos que já estão a tomar clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS). Hemopassduo é uma combinação de dose fixa para a continuação da terapêutica em:

- 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.

· Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.  
Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

##### Adultos e Idosos

Hemopassduo deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg+75 mg de dosagem.

Hemopassduo deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg+100 mg de dosagem.

Hemopassduo é usado após início de terapêutica com clopidogrel e AAS administrados em separado.

- Em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q): A duração ótima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos sustentam o seu uso até 12 meses, e o seu benefício máximo foi observado aos 3 meses (ver secção 5.1). Se o uso de Hemopassduo for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

- Em doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST: A terapêutica 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 para além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1). Se o uso de Hemopassduo for descontinuado, os doentes podem beneficiar com a continuação de um medicamento antiplaquetário.

Se uma dose é esquecida:

- Dentro de menos de 12 horas após a hora normal da toma: os doentes devem tomar a dose

imediatamente e depois tomar a dose seguinte à hora habitual.

- Por mais de 12 horas: os doentes devem tomar a dose seguinte na hora normal da toma e

não devem tomar uma dose a dobrar

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de Hemopassduo em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Hemopassduo não é recomendado nesta população.

##### Compromisso da função renal

Hemopassduo não deve ser utilizado em doentes com compromisso da função renal grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com

compromisso da função renal ligeira a moderada (ver secção 4.4). Por estas razões Hemopassduo deve ser usado com precaução nestes doentes.

#### Compromiso da função hepática

Hemopassduo não deve ser utilizado em doentes com compromisso da função hepática grave (ver secção 4.3). A experiência terapêutica é limitada em doentes com compromisso da função hepática moderada que podem ter diátese hemorrágica (ver secção 4.4). Por estas razões Hemopassduo não deve ser usado nestes doentes.

#### Modo de administração

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### 4.3 Contraindicações

Devido à presença de ambos os constituintes do medicamento, Hemopassduo é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso da função hepática grave.
- Hemorragia patológica ativa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

Além disso, devido à presença de AAS o seu uso está também contraindicado no caso de:

- Hipersensibilidade aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE's) e síndrome de asma, rinite e pólipos nasais. Doentes com mastocitose pré-existente, nos quais o uso de ácido acetilsalicílico pode induzir reações graves de hipersensibilidade (incluindo choque circulatório com rubor, hipotensão, taquicardia e vômitos).
- Compromisso da função renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).
- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Hemorragia e alterações 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 secção 4.8). Como agente antiplaquetário duplo Hemopassduo deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com outros AINE's, incluindo inibidores da COX-2, heparina, antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), trombolíticos, ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como pentoxifilina (ver secção 4.5). Os doentes devem ser monitorizados 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. Não é recomendada a administração concomitante do Hemopassduo com anticoagulantes orais, uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver secção 4.5).

Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar Hemopassduo antes de ser marcada qualquer cirurgia e antes de ser tomado qualquer novo medicamento. Quando a cirurgia eletiva está a ser considerada, a necessidade de terapêutica antiplaquetária dupla deve ser revista e deve ser dada atenção à terapêutica antiplaquetária única. Se os doentes têm de parar a terapêutica antiplaquetária temporariamente, Hemopassduo deverá ser interrompido 7 dias antes da cirurgia.

O Hemopassduo prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentam lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intraocular).

Os doentes também devem ser informados que pode levar mais tempo que o normal, para parar a hemorragia, quando tomam Hemopassduo e que devem comunicar ao seu médico qualquer hemorragia invulgar (local ou duração).

#### Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

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

#### 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.

#### Ataque isquémico transitório recente ou AVC

Em doentes com um ataque isquémico transitório recente ou AVC que estão em elevado risco de acidentes isquémicos recorrentes, a combinação de AAS e clopidogrel mostrou aumentar a hemorragia major. Assim esta combinação deve ser administrada com precaução fora das situações clínicas para as quais foi demonstrada ser benéfica.

#### Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: Em doentes que são fracos metabolizadores de 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).

#### 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.

Devido à presença de AAS deve tomar-se precaução

- Em doentes com história de asma ou distúrbios alérgicos uma vez que há um risco aumentado de reações de hipersensibilidade
- Em doentes como gota, uma vez que doses baixas de AAS aumentam a concentração da ureia.
- Em crianças com menos de 18 anos de idade, há uma associação possível entre o AAS e a síndrome de Reye's. A síndrome de Reye's é uma doença muito rara que pode ser fatal.
- Este medicamento deve ser administrado sob vigilância médica rigorosa em doentes com deficiência de glucose-fosfato desidrogenase (G6PD) devido ao risco de hemodiálise (ver secção 4.8).

O álcool pode aumentar o risco de lesão gastrointestinal quando tomado com AAS. Os doentes devem ser aconselhados sobre os riscos de ocorrência de lesão gastrointestinal e hemorragia se tomarem clopidogrel com AAS e ingerirem de álcool, sobretudo se o consumo de álcool for crónico ou excessivo (ver secção 4.5).

#### Gastrointestinal (GI)

Hemopassduo deve ser usado com precaução em doentes com história de úlcera péptica ou hemorragia gastroduodenal ou sintomas menores do trato GI superior uma vez que estes podem ser devidos a uma úlcera gástrica e darem origem a hemorragia GI. Os efeitos indesejáveis gastrointestinais incluem dor de estômago, azia, náuseas, vômitos e hemorragia gastrointestinal. Sintomas menores do trato gastrointestinal como a dispepsia podem ser comuns e podem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. O médico deve estar alerta para sinais de ulceração gastrointestinal ou hemorragia mesmo na ausência dos sintomas gastrointestinais referidos anteriormente. Deve-se informar os doentes acerca dos sinais e sintomas dos efeitos indesejáveis gastrointestinais e quais as ações a tomar se estes ocorrerem. (ver secção 4.8).

Existe um risco acrescido para complicações graves tais como ulcerações gastrointestinais, perfuração e hemorragia (ver secção 4.5), nos doentes a receber tratamento concomitante com nicorandilo e AINE's incluindo AAS e ASL.

#### Excipientes

Hemopassduo contém lactose. Doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção 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 Hemopassduo com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das síndromes hemorrágicas (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

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

#### Heparina

Num estudo clínico realizado em indivíduos sudáveis, o clopidogrel não implicou 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 Hemopassduo e a heparina, conduzindo a um risco aumentado do potencial de síndromes hemorrágicas. Deste modo, a associação destes dois medicamentos deve ser efetuada 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 síndromes hemorrágicas de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). A segurança da administração concomitante de Hemopassduo com outros agentes trombolíticos ainda não foi formalmente estabelecida e deve ser feita com precaução (ver secção 4.4).

#### 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. Consequentemente a administração concomitante de AINEs, incluindo inibidores da COX-2 e Hemopassduo, não é recomendada (ver secção 4.4).

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da aspirina numa dose baixa, na agregação plaquetária, quando são administrados concomitantemente. No entanto as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados ex vivo à situação clínica implicam que não possam ser tiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não parece ocorrer qualquer efeito clinicamente significativo para o uso ocasional de ibuprofeno (ver secção 5.1).

#### Metamizol

O metamizol pode reduzir o efeito do AAS na agregação plaquetária quando tomado concomitantemente. Assim, esta combinação deve ser usada com precaução em doentes a tomar doses baixas de AAS para proteção cardíaca.

#### 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 com clopidogrel

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 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 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 Eesomeprazol 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).

Foram observadas reduções menos pronunciadas na exposição do metabolito 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.

#### Outros medicamentos:

Foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outros medicamentos administrados concomitantemente, para investigar potenciais interações farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interações farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel e 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).

#### Outras terapêuticas concomitantes com AAS

Foram notificadas interações com os seguintes medicamentos para o AAS:

##### Uricosúricos (benzobromarona, probenecida, sulfipirazona)

É necessária precaução porque o AAS pode inibir os efeitos dos agentes uricosúricos através da eliminação competitiva do ácido úrico.

##### Metotrexato

Devido à presença de AAS, o metotrexato em doses superiores a 20 mg/semana deve ser usado com precaução com Hemopassduo uma vez que pode inibir a depuração renal do metotrexato, o que pode conduzir à toxicidade da medula óssea.

##### Tenofovir



A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e AINE's pode aumentar o risco de insuficiência renal.

#### Ácido valpróico

O uso concomitante de salicilatos e ácido valpróico pode resultar na diminuição da ligação às proteínas por parte do ácido valpróico e inibição do metabolismo deste, resultando no aumento dos níveis no plasma do ácido valpróico total e livre.

#### Vacina da varicela

Recomenda-se que os doentes vacinados com a vacina da varicela, não tomem salicilatos num intervalo de 6 semanas após receberem a vacina. Ocorreram casos de Síndrome de Reye após o uso de salicilatos durante infeções com varicela (ver secção 4.4).

#### Acetazolamida

Recomenda-se precaução ao administrar concomitantemente salicilatos com acetazolamida uma vez que existe risco acrescido de acidose metabólica.

#### Nicorandilo

Nos doentes a receber tratamento concomitante com nicorandilo e AINE's incluindo AAS e ASL, existe um risco acrescido para complicações graves tais como ulcerações gastrointestinais, perfuração e hemorragia (ver secção 4.4).

#### Outras interações com AAS

Foram também notificadas interações, com doses mais elevadas (anti-inflamatórias) de AAS, com os seguintes medicamentos: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), fenitoína, bloqueadores beta, diuréticos e agentes hipoglicemiantes orais.

#### Álcool

O álcool pode aumentar o risco de lesão gastrointestinal quando tomado com AAS. Os doentes devem ser aconselhados sobre os riscos de ocorrência de lesão gastrointestinal e hemorragia enquanto tomam clopidogrel com AAS e ingerirem de álcool, sobretudo se o consumo de álcool for crónico ou excessivo (ver secção 4.4).

#### Outras interações com clopidogrel e AAS

Mais de 30.000 doentes participaram em ensaios clínicos com clopidogrel mais AAS em doses de manutenção menores ou iguais a 325 mg e aos quais foram administrados concomitantemente vários medicamentos incluindo diuréticos, bloqueadores beta, IECA's, antagonistas de cálcio, hipolipidemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo insulina), agentes antiepiléticos, e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Para além da informação relativa às interações específicas do medicamento acima descritas, não foram realizados estudos de interação com o clopidogrel + AAS e alguns medicamentos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica.

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 reclusivos 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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição ao clopidogrel + AAS durante a gravidez. Hemopassduo não deve ser utilizado durante os dois primeiros trimestres de gravidez a não ser que a condição clínica da mulher obrigue a um tratamento com clopidogrel + AAS.

Devido à presença do AAS, Hemopassduo é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

##### Clopidogrel:

Como não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição do clopidogrel durante a gravidez, é preferível não utilizar o clopidogrel durante a gravidez como medida de precaução.

Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos relativos à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

##### AAS:

Doses baixas (até 100 mg/dia)

Estudos clínicos indicam que doses até 100 mg/dia para uso obstétrico restrito, que requerem monitorização especial, parecem seguras.

##### Doses de 100-500 mg/dia

A experiência clínica acerca da utilização de doses acima de 100 mg/dia a 500 mg/dia é insuficiente. Assim as seguintes recomendações para doses de 500 mg/dia e doses superiores aplicam-se também para este intervalo de dose:

##### Doses de 500 mg/dia e superiores

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar de forma negativa a gravidez e /ou o desenvolvimento embrionário-fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo e de malformações cardíacas e gastroesquise após o uso de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardíacas aumenta de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapêutica. Em animais a administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas mostrou resultar em toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Até à 24<sup>o</sup> semana

amenorreica (5º mês de gravidez), o ácido acetilsalicílico não deve ser administrado a não ser que estritamente necessário. Se o ácido acetilsalicílico é usado por uma mulher que esteja a tentar engravidar ou até à 24ª semana amenorreica (5º mês de gravidez), a dose deve ser mantida o mais baixa possível e o tratamento deve ser o mais curto possível.

A partir do 6º mês de gravidez todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

- O feto a:
  - toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar)
  - disfunção renal, que pode progredir para falência renal com oligohidrâmnios
- A mãe e o recém nascido no final da gravidez a:
  - possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer até em doses muito baixas
  - inibição de contrações uterinas que resulta num parto retardado e prolongado

#### Amamentação

Desconhece-se se clopidogrel é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstraram que o clopidogrel é excretado no leite materno. Sabe-se que o AAS é excretado em quantidades limitadas no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Hemopassduo.

#### Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade com clopidogrel + AAS. Em estudos com animais, clopidogrel não mostrou alterar a fertilidade. Desconhece-se se a dose de AAS presente no Hemopassduo altera a fertilidade.

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

Os efeitos de Hemopassduo 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 42,000 doentes, que participaram em ensaios clínicos, incluindo mais de 30,000 doentes tratados com clopidogrel mais AAS e mais de 9,000 doentes tratados por 1 ano ou mais. Os efeitos secundários clinicamente relevantes que foram observados nos quatro estudos principais, o estudo CAPRIE (um estudo de comparação entre o clopidogrel em monoterapia com o AAS), CURE, CLARITY e COMMIT (estudos de comparação entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia) são discutidos de seguida. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi similar ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia no CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça.

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 AAS.

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

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel mais AAS (17,4%) vs o grupo a tomar AAS em monoterapia. 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 e heparina.

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

#### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas que ocorreram com clopidogrel em monoterapia\* ou em combinação com AAS durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na seguinte tabela. 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 podem ser calculados a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, desconhecidos* ou
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, Leucopenia, eosinofilia	Neutropenia incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), insuficiência na medula óssea*, anemia aplástica, pancitopénia, bicitopénia*, agranulocitose, trombocitopénia grave, hemofilia adquirida, granulocitopenia, anemia, anemia hemolítica em

Classes de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
				doentes com deficiência de glucose-fosfato desidrogenase (G6PD)* (ver secção 4.4)
Cardiopatias				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoplástica / enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico* ou clopidogrel**
Doenças do sistema imunitário				Choque anafilático*, doença do soro, Reações anafilactóides, reatividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)**, agravamento de sintomas alérgicos, alergia à comida*
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hipoglicémia*, gota* (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico				Alucinações, confusão
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana (alguns casos notificados foram fatais) sobretudo em pessoas idosas, cefaleias, parestesias e tonturas		Alterações gustativas, ageusia
Afeções oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, intraocular, retiniana)		
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	Perda de audição*, zumbido*

Classes de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
Vasculopatias	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de feridas cirúrgicas, vasculite (incluindo púrpura Henoch-Schönlein*), hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do Mediastino	Epistaxis			Síndrome hemorrágica do trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonite intersticial, pneumonia eosinofílica, edema pulmonar não cardiogénico com uso crónico e no contexto de reação de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*, 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, perturbações do trato gastrointestinal superior (esofagite, ulceração esofágica, perfuração, gastrite erosiva, duodenite erosiva, perfurações da ulcera gastroduodenal), perturbações do trato gastrointestinal inferior (úlceras intestinais pequenas (jejuno e íleo) e grandes (colon e reto), colite e perfuração intestinal)*; sintomas do trato gastrointestinal superior* tal como gastralgia (ver secção 4.4), estas reações gastrointestinais relacionadas com AAS podem ou não estar associadas a hemorragia, e podem ocorrer com

Classes de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros, ou desconhecidos*
				qualquer dose de ácido acetilsalicílico e em doentes com ou sem sintomas de alertas ou antecedentes de acontecimentos gastrointestinais*. Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica), estomatite, pancreatite aguda no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*
Afeções hepatobiliares				Compromisso da função hepática aguda, lesão hepática sobretudo hepatocelular*, hepatite, aumento das enzimas hepáticas*, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática, hepatite crónica*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Nódoas negras	Erupção cutânea e prurido, hemorragia cutânea (púrpura)		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano, erupção fixa*
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Ginecomastia	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artrite, artralgia, mialgia

Classes de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros, ou desconhecidos*
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Insuficiência renal*, compromisso da função renal aguda (especialmente em doentes com compromisso da função renal, descompensação cardíaca, síndrome nefrótica ou tratamento concomitante com diuréticos) *, Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia no lugar de punção			Febre, edema*
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição das plaquetas e neutrófilos		

\* Informação descrita na literatura para o AAS com frequência “desconhecida”.

\*\* 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 o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam> (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

##### Clopidogrel

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

### AAS

Os seguintes sintomas estão associados com a intoxicação moderada: tonturas, cefaleias, zumbido, confusão e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e dor gástrica). Com intoxicação grave, ocorrem distúrbios graves do equilíbrio ácido-base. A hiperventilação inicial leva à alcalose respiratória. Subsequentemente, a acidose respiratória ocorre como resultado de um efeito supressivo no centro respiratório. A acidose metabólica também surge devido à presença de salicilatos. Tendo em conta o facto que as crianças, adolescentes e idosos apenas são vistos numa fase tardia da intoxicação, geralmente já atingiram o estado de acidose. Os seguintes sintomas podem também surgir: hipertermia e transpiração, levando a desidratação, cansaço, convulsões, alucinações e hipoglicemia. A depressão do sistema nervoso central pode levar ao coma, colapso cardiovascular e paragem respiratória. A dose letal de ácido acetilsalicílico é de 25- 30 g. As concentrações de salicilato plasmático acima dos 300 mg/l (1,67 mmol/l) sugerem intoxicação. Sobredosagem com a combinação de dose fixa de AAS/clopidogrel pode estar associada com aumento de hemorragia e com complicações hemorrágicas subsequentes devido à atividade farmacológica do clopidogrel com AAS. Edema pulmonar não cardiogénico pode ocorrer com sobredosagem aguda ou crónica por ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8). Se uma dose tóxica foi ingerida é necessário o internamento no hospital. Com intoxicação moderada pode ser feita uma tentativa para induzir o vômito e se esta falhar é indicada uma lavagem gástrica. Carvão ativado (adsorvente) e sulfato sódico (laxante) são então administrados. É indicada a alcalinização da urina (250 mmol de bicarbonato de sódio durante 3 horas) enquanto o pH da urina é monitorizado. A hemodiálise é o tratamento recomendado para a intoxicação grave. Os outros sinais de intoxicação devem ser tratados de forma sintomática.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.3.1.3 Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetários. Código ATC: B01AC30

#### 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 P2Y12, 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 7-10 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 clopidogrel 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.

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária através da inibição irreversível da prostaglandina ciclo-oxigenase, inibindo assim a formação do tromboxano A<sub>2</sub>, um indutor da agregação plaquetária e vasoconstrição. Este último efeito dura durante a vida das plaquetas.

Dados experimentais sugerem que o ibuprofeno pode inibir o efeito da baixa dose de aspirina na agregação plaquetária quando são administrados concomitantemente. Num estudo, quando uma dose única de ibuprofeno de 400 mg foi administrada cerca de 8 horas antes ou em 30 minutos após libertação imediata da dose de aspirina (81 mg) ocorreu um efeito diminuído do AAS na formação de tromboxano ou na agregação das plaquetas. No entanto, as limitações destes dados e as incertezas acerca da extrapolação dos dados ex vivo para a situação clínica implicam que não podem ser retiradas conclusões claras para o uso regular de ibuprofeno e não é considerada a ocorrência de nenhum efeito clinicamente relevante para o uso ocasional de ibuprofeno.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do clopidogrel mais AAS foram avaliadas em três ensaios clínicos de dupla ocultação com cerca de 61,900 doentes: os estudos CURE, CLARITY e COMMIT que compararam o clopidogrel e AAS com o AAS em monoterapia, ambos os tratamentos administrados concomitantemente com outra terapêutica padrão.

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 randomizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6.259) mais AAS (75-325 mg/dia) ou ácido acetilsalicílico em

monoterapia (N=6,303) (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. No CURE 832 (6,6%) dos doentes receberam terapêutica concomitantemente com antagonistas dos recetores GPIIb/IIa. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afetada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel mais AAS e AAS em monoterapia 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 mais AAS e 719 (11,4%) no grupo tratado com AAS, com redução do risco relativo (RRR) em 20% (IC 95% de 10%-28%; p=0,00009) para o grupo tratado com clopidogrel mais AAS (17% de redução do risco relativo quando os doentes foram tratados de forma conservadora, 29% quando submetidos a PTCA com ou sem stent e 10% quando submetidos a 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 mais ácido acetilsalicílico 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 objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel mais AAS e 1187 (18,8%) no grupo tratado com AAS e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%- 21%; p=0,0005) para o grupo tratado com clopidogrel mais AAS. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel mais AAS e 363 (5,8%) no grupo tratado com AAS]. 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.

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

O ensaio clínico CLARITY incluiu 3.491 doentes no prazo de 12 horas após o início do enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST e orientados para a terapêutica com trombolíticos. Os doentes receberam clopidogrel (300 mg de dose de carga, seguidos de 75 mg/dia; n=1752) mais AAS ou AAS em monoterapia (n=1739), (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% bloqueadores beta; 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 de suspeição de enfarte do miocárdio suportado 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) mais AAS (162 mg/dia) ou AAS em monoterapia (162 mg/dia) (n=22.891) durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objetivos co- primários foram a morte por qualquer causa e a primeira ocorrência de um novo enfarte, síncope ou morte. A população incluiu 27,8% de mulheres, 58,4% de doentes com idade igual ou superior a 60 anos (26% 70 anos) e 54,5% de doentes a receberem fibrinolíticos.

O clopidogrel mais AAS 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.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com clopidogrel + AAS em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no tratamento da arteriosclerose coronária (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Clopidogrel

#### 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

#### Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioativamente 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 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.

#### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

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 Caucásianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são 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 Caucásianos, 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 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 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 avaliado em estudos prospetivos, 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 genotipagem: 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 da função renal

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

#### Compromisso da função hepática

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

#### Raça

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

#### Ácido acetilsalicílico (AAS)

##### Absorção

Após absorção, o AAS no clopidogrel + AAS é hidrolisado em ácido salicílico com níveis de picos plasmáticos de ácido salicílico a ocorrer em 1 hora após a administração da dose, de tal forma que os níveis plasmáticos de AAS não são detetáveis 1,5-3 horas após a administração da dose.

##### Distribuição

O AAS tem uma ligação pobre às proteínas plasmáticas e o seu volume aparente de distribuição é baixo (10 l). O seu metabolito, ácido salicílico, liga-se fortemente às

proteínas plasmáticas mas a sua ligação é dependente da concentração (não linear). A baixas concentrações (<100 microgramas/ml), aproximadamente 90% do ácido salicílico liga-se ao alumínio. O ácido salicílico é distribuído uniformemente por todos os tecidos e fluídos no corpo, incluindo o sistema nervoso central, leite materno e tecidos fetais.

#### Biotransformação e Eliminação

O AAS no clopidogrel + AAS é rapidamente hidrolisado no plasma em ácido salicílico, com uma semivida de 0,3 a 0,4 horas para doses de AAS de 75 a 100 mg. O ácido salicílico é primeiramente conjugado no fígado para formar o ácido salicílico, um glucoronido fenólico, um acil-glucurônico e um número de metabolitos menores. O ácido salicílico no clopidogrel + AAS tem uma semivida plasmática de aproximadamente 2 horas. O metabolismo dos salicilatos é saturável e a depuração corporal total diminui com concentrações séricas mais elevadas devido à aptidão limitada do fígado em formar tanto o ácido salicílico como o glucoronido fenólico. Após doses tóxicas (10-20 g) a semivida plasmática pode aumentar até 20 horas. Em doses elevadas de AAS a eliminação do ácido salicílico segue a ordem de cinética zero (isto é a taxa de eliminação é constante em relação à concentração plasmática), com uma semivida aparente de 6 horas ou mais. A excreção renal da substância ativa não alterada depende do pH da urina. À medida que o pH da urina aumenta para mais de 6,5, a depuração renal de salicilato livre aumenta de 80%. Após a dose terapêutica, aproximadamente 10% é encontrada excretada na urina como ácido salicílico, 75% como ácido salicílico, 10% fenólico e 5% acil-glucoronídeos de ácido salicílico.

Com base na farmacocinética e características metabólicas de ambos os compostos, as reações farmacocinéticas clinicamente significativas são improváveis.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Clopidogrel

Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados 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 metabolizantes hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel.

Para doses muito elevadas, foi referida, 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 teratogênico 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 (alterações de paladar), não podem ser excluídos.

#### Ácido Acetilsalicílico

Estudos de dose única mostraram que a toxicidade oral do AAS é baixa. Estudos de toxicidade de dose repetida mostraram que níveis superiores a 200 mg/kg/dia são bem tolerados em ratos; os cães são mais sensíveis talvez devido a elevada sensibilidade dos caninos aos efeitos ulcerogénicos dos AINE's. Não foram encontradas quaisquer questões preocupantes quanto à genotoxicidade ou clastogenicidade com o AAS. Apesar de não terem sido realizados quaisquer estudos formais de carcinogenicidade com o AAS, demonstrou-se que não é um promotor tumoral.

Os dados de toxicidade reprodutiva mostram que o AAS é teratogénico em vários animais de laboratório.

Em animais, a administração de um inibidor da síntese das prostanglandinas mostrou resultar no aumento da perda pré e pós-implantação e na letalidade embrio-fetal. Além disso foi notificado em animais, aos quais foi administrado um inibidor da síntese de prostaglandinas durante o período organogénico, um aumento da incidência de diversas malformações incluindo cardiovasculares.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo da cápsula:

Lactose anidra  
Amido pré-gelificado  
Celulose microcristalina  
Óleo vegetal hidrogenado  
Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Lactose mono-hidratada  
Macrogol  
Triacetina  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Constituição da cápsula:

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Eritrosina (E127)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 10, 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 cápsulas em blisters de PCTFE/PE.EVOH/PVC seladas com alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

APROVADO EM 06-12-2019 INFARMED
---------------------------------------

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

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO