



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Clopidogrel Jaba 75 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clopidogrel (sob a forma de hidrogenossulfato): 97,86 mg (equivalente a 75 mg de clopidogrel).

Excipientes: contém 107,94 mg de lactose, 3,30 mg de óleo vegetal hidrogenado e 0,077 mg de laca de alumínio de amarelo sol-FCF.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Clopidogrel Jaba 75 mg são redondos, de cor rosa e revestidos por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

Para mais informações consulte por favor o capítulo 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

- Adultos e idosos

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

- Farmacogenética



A reduzida metabolização do CYP2C19 está associada com a diminuição da resposta ao clopidogrel. O regime posológico para metabolizadores fracos não foi ainda determinado (ver secção 5.2)

- Doentes pediátricos

A segurança e eficácia do clopidogrel em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas.

- Compromisso da função renal

A experiência terapêutica em doentes com compromisso da função renal é limitada (ver secção 4.4).

- Compromisso da função hepática

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Clopidogrel Jaba.

- Compromisso da função hepática grave.

- Hemorragia ativa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao risco de hemorragia e de efeitos indesejáveis hematológicos, deve ser considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (consultar o capítulo 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 esteroides (AINE's), incluindo inibidores da COX-2. Os doentes devem ser seguidos 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 (consultar o capítulo 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 os doentes deverão ser advertidos para o facto de poder levar mais tempo do que o normal para parar a hemorragia e que deverão comunicar sempre ao seu médico qualquer hemorragia invulgar (local ou duração).

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 trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática associada a sintomas neurológicos, disfunção renal e febre. A PTT é uma situação potencialmente fatal que requer tratamento imediato, incluindo plasmaferese.

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

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 e uma redução na eficácia clínica. O uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5 para a lista de inibidores de CYP2C19 e também a secção 5.2). Embora a evidência da inibição do CYP2C19 varie dentro da classe de Inibidores da Bomba de Protões, os estudos clínicos sugerem uma interação do clopidogrel possivelmente com todas as substâncias desta classe. Consequentemente, o uso concomitante de Inibidores da Bomba de Protões deve ser evitado a não ser que absolutamente necessário. Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 e antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

A experiência existente em doentes com compromisso da função renal é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes (ver secção 4.2).

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).

Clopidogrel Jaba contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Clopidogrel Jaba comprimido revestido por película contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110) no revestimento do comprimido. Este composto pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Anticoagulantes orais

A administração concomitante de clopidogrel com anticoagulantes orais não é recomendada visto poder aumentar a intensidade das hemorragias (ver secção 4.4).



Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa

Clopidogrel deverá ser usado com precaução nos doentes que possam estar em risco aumentado de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras condições patológicas com administração concomitante de terapêutica com antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (ver secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O ácido acetilsalicílico não modificou a inibição mediada pelo clopidogrel, da agregação plaquetária 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 (consultar o capítulo 4.4). No entanto, o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente durante um ano (consultar o capítulo 5.1).

Heparina

Num estudo clínico conduzido 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 (consultar o capítulo 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).

Anti-inflamatórios não esteroides (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 administração concomitante de AINEs, incluindo inibidores da COX-2 e clopidogrel deverá ser encarada com precaução (ver a secção 4.4).

Outras terapêuticas concomitantes



Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito 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 e uma redução na eficácia clínica. O uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secções 4.4 e 5.2).

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

Inibidores da Bomba de Protões

Embora a evidência da inibição do CYP9C12 varie dentro da classe dos Inibidores da Bomba de Protões, os estudos clínicos sugerem uma interação entre o clopidogrel e possivelmente todas as substâncias desta classe. Consequentemente, o uso concomitante de Inibidores da Bomba de Protões deve ser evitado a não ser que absolutamente necessário. Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 e antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

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 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, cimetidina ou estrogénio.

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

Dados recolhidos em estudos efetuados em microssomas de fígado humano, indicaram que o metabolito do clopidogrel, ácido carboxílico, pode inibir a atividade do citocromo P₄₅₀2C9. Este facto pode conduzir a um aumento dos níveis plasmáticos de fármacos tais como fenitoína, tolbutamida e AINEs, que são metabolizados pelo citocromo P₄₅₀2C9. Os dados recolhidos do estudo CAPRIE, indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas em segurança com o clopidogrel.

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 interação adversas de relevância clínica.



4.6 Gravidez e aleitamento

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

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

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 42 000 doentes, que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 9 000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. As reações adversas clinicamente relevantes que foram observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidos de seguida. Globalmente o clopidogrel 75 mg /dia foi comparável com o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, no estudo 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 de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS.

No estudo CURE, a taxa de episódios hemorrágicos major para o clopidogrel + AAS foi dependente da dose de ácido acetilsalicílico (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg:3,5%; >200 mg:4,9%), tal como para a taxa de episódios hemorrágicos major para o placebo + ácido acetilsalicílico (<100 mg:2,0%;100-200 mg:2,3%;>200 mg:4,0%).

O risco de hemorragia (que representa risco de vida, major, minor e outras) diminuiu ao longo do ensaio: 0-1 mês [clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%], 1-3 meses (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%).



Não se verificou um excesso de hemorragias major, com clopidogrel + AAS, nos 7 dias após a cirurgia de bypass coronário em doentes que interromperam a terapêutica mais de 5 dias antes da cirurgia (4,4% clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs 5,3 % placebo + ácido acetilsalicílico). 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 + ácido acetilsalicílico e 6,3% para placebo + ácido acetilsalicílico.

No estudo CLARITY, houve um aumento global de hemorragias no grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico (17,4%) vs o grupo placebo + ácido acetilsalicílico (12,9%). A incidência de hemorragias major foi semelhante entre os dois grupos (1,3 % vs 1,1% para os grupos clopidogrel + AAS e placebo + AAS, respetivamente). Isto foi consistente ao longo dos subgrupos de doentes definidos pelas características basais 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 (0,6 % versus 0,5 % nos grupos clopidogrel+AAS e placebo + AAS, respetivamente).

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 ($< 1/10000$). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluindo neutropenia grave	Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia aplástica/pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia
Doenças do sistema imunitário				Reações anafilactóides, doença do soro
Perturbações do foro psiquiátrico				Estados confusionais e alucinações
Doenças do sistema nervoso		Hemorragia intracraniana		Alterações de paladar



		(alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias e tonturas		
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
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 cutânea		Dermatite bulhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson,



		(púrpura)		eritema multiforme), angioedema, erupção cutânea eritematosa, urticária, eczema e líquen plano
Afeções musculoesquelética, dos tecidos conjuntivos e dos ossos				Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artralgia, artrite, mialgia
Doenças renais e urinárias		Hematúria		Glomerulonefrite, aumento da creatinina sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Hemorragia em locais de injeção			Febre
Exames complementares de diagnóstico		Aumento do tempo de hemorragia e diminuição da contagem de plaquetas e neutrófilos		

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após 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: B01AC/04



O clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O Clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito 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 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.

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

A segurança e eficácia do clopidogrel foram avaliadas em quatro estudos clínicos de dupla ocultação com 80 000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY e COMMIT com comparação entre o 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 19185 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 ≤ 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.

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.

Metabolismo

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. In vitro e in vivo o clopidogrel é metabolizado de acordo com duas vias metabólicas principais: uma mediada por estereases que leva à hidrólise no derivado do ácido carboxílico 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. In vitro esta via metabólica é mediada pelo CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. O metabolito tiólico ativo, que



foi isolado in vitro, liga rapidamente e de forma irreversível aos recetores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

Farmacogenética

Várias enzimas CYP450 polimórficas ativam o clopidogrel. 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 correspondem a um metabolismo reduzido. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 contribuem para 85% da função reduzida dos alelos nos caucasianos e 99% nos asiáticos. Outros alelos associados com o metabolismo reduzido incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7, e *8 mas estes são menos frequentes na população em geral. As frequências publicadas para os fenótipos e genótipos CYP2C19 comuns estão descritas na seguinte tabela.

Frequência do fenótipo e genótipo CYP2C19

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

Até à data o impacto do genótipo CYP2C19 na farmacocinética do metabolito ativo do clopidogrel foi avaliado em 227 indivíduos de 7 estudos notificados. O metabolismo reduzido do CYP2C19 em metabolizadores intermédios e fracos diminuiu a C_{max} e a AUC do metabolito ativo em 30-50% após doses de carga de 300 ou 600 mg e doses de manutenção de 75 mg. A exposição menor ao metabolito ativo resulta numa menor inibição plaquetária ou maior reatividade plaquetária residual. Até à data as respostas antiplaquetárias diminuídas ao clopidogrel foram descritas para metabolizadores intermédios e fracos em 21 estudos notificados envolvendo 4520 indivíduos. A diferença relativa na resposta antiplaquetária entre grupos de genótipos varia entre os estudos dependendo do método usado para avaliar a resposta, mas é normalmente maior que 30%.

A associação entre o genótipo CYP2C19 e o resultado do tratamento com clopidogrel foi avaliado em 2 análises post-hoc de ensaios clínicos (subestudos do CLARITY [n=465] e TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) e 5 estudos coorte (total n=6.489). No CLARITY e num



dos estudos coorte (n=765; Trenk), as taxas de acontecimento cardiovasculares não diferiram significativamente por genótipo. No TRITON – TIMI 38 e em 3 dos estudos coorte (n=3,516, Collet, Sibbing, Giusti) doentes com um estado metabólico comprometido (intermédio e fraco combinados) tiveram uma taxa mais elevada de acontecimentos cardiovasculares (morte, enfarte do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral) ou trombose de stent em comparação com os metabolizadores extensos. No quinto estudo coorte (n=2,208; Simon), a taxa de acontecimentos elevada foi apenas observada nos metabolizadores fracos.

O teste farmacogenético pode identificar genótipos associados com a variabilidade na atividade do CYP2C19. Pode haver variantes genéticas de outras enzimas CYP450 com efeitos na capacidade para formar o metabolito ativo do clopidogrel.

Eliminação

Em seres humanos, após uma dose oral de clopidogrel marcado radioactivamente através de ^{14}C , verificou-se uma taxa de 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.

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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica



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 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 administradas 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 radioactivamente, 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

Amido pré-gelificado

Polietilenoglicol (PEG 6000)

Celulose microcristalina

Óleo vegetal hidrogenado

Revestimento:

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio

Polietilenoglicol (PEG 4000)

Talco

Óxido de ferro vermelho

Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110)



6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10, 14, 28, 56 e 60 comprimidos revestidos por película acondicionados em blister.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S. A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO Abril de 2013