

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zyllt 75 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (sob a forma de hidrogenossulfato).

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 108,125 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, redondos e ligeiramente biconvexos.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

*Prevenção secundária de acidentes aterotrombóticos:*

O clopidogrel é indicado em:

- Doentes adultos com enfarte de miocárdio (ocorrido num período compreendido entre alguns dias e menos de 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico (ocorrido num período compreendido entre 7 dias e menos de 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida.
- Doentes adultos com síndrome coronária aguda:
  - Síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), incluindo doentes em processo de colocação de um stent após uma intervenção coronária percutânea, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) em doentes sujeitos a tratamento médico, indicados para terapêutica trombolítica.

*Em doentes com risco moderado a elevado de Acidente Isquémico Transitório (AIT) ou Acidente Vascular Cerebral Isquémico (AVC Isquémico) minor*

*Clopidogrel em combinação com AAS está indicado em:*

- Doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT (pontuação IPCD<sup>2</sup>  $\geq 4$ ) ou AVC Isquémico minor (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) até 24 horas após um AIT ou AVC Isquémico.

*Prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos na fibrilhação auricular*

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

<sup>1</sup> Idade, Pressão arterial, Características clínicas, Duração e Diagnósticos de Diabetes Mellitus

<sup>2</sup> Escala de Acidente Vascular Cerebral do National Institutes of Health

Para mais informações consulte por favor a secção 5.1.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

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

Em doentes com síndrome coronária aguda:

- A terapêutica com clopidogrel na síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg ou de 600 mg em toma única. Uma dose de carga de 600 mg pode ser considerada em doentes <75 anos de idade quando se pretende realizar uma intervenção coronária percutânea (ver secção 4.4). O tratamento com clopidogrel deve continuar com 75 mg uma vez por dia (com ácido acetilsalicílico, AAS, 75 mg-325 mg por dia). Dado que doses mais elevadas de AAS estão associadas a um maior risco hemorrágico, recomenda-se que a dose de ácido acetilsalicílico não seja superior a 100 mg. A duração óptima do tratamento não foi formalmente estabelecida. Os resultados dos ensaios clínicos justificam o seu uso até 12 meses, observando-se o seu benefício máximo aos 3 meses (ver secção 5.1).
- A terapêutica com clopidogrel no enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST deve ser iniciada com uma dose de carga de 300 mg, seguida de dose única diária de 75 mg de clopidogrel em associação com o ácido acetilsalicílico (AAS) e com ou sem trombolíticos. Para doentes, tratados clinicamente, com idade superior a 75 anos o clopidogrel deve ser iniciado sem dose de carga. A terapêutica em associação deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da associação do clopidogrel com o ácido acetilsalicílico além das 4 semanas não foi estudado neste contexto (ver secção 5.1)

Doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT ou AVC Isquémico *minor*:

Aos doentes adultos com risco moderado a elevado de AIT (pontuação IPCD2  $\geq 4$ ) ou AVC Isquémico *minor* (NIHSS  $\leq 3$ ) deve ser dada uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel seguida de 75 mg de clopidogrel uma vez por dia e AAS (75 mg – 100 mg uma vez por dia). O tratamento com clopidogrel e AAS deve ser iniciado até 24 horas após o acontecimento e deve ser continuado por 21 dias seguindo-se terapia anti-plaquetária única.

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

Se não for tomada uma dose:

- dentro de um período até 12 horas após a última toma: os doentes deverão tomar a dose de imediato e tomar a dose seguinte no horário normal.
- por mais de 12 horas do horário da toma: os doentes deverão tomar a dose seguinte no horário habitual e não tomar a dose a dobrar.
- População pediátrica  
O clopidogrel não deve ser utilizado em crianças por motivos de eficácia (ver secção 5.1)
- Compromisso renal  
A experiência terapêutica em doentes com compromisso renal é limitada (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático

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

#### Modo de administração:

Para uso oral.

Pode ser administrado com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 2 ou secção 6.1.
- Compromisso hepático grave.
- Hemorragia patológica ativa, tal como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### *Hemorragias e perturbações hematológicas*

Devido ao risco de hemorragia e de reações adversas-hematológicas, deve ser imediatamente considerada a realização de hemograma e/ou outras avaliações apropriadas, sempre que surjam sintomas clínicos sugestivos de hemorragia durante o tratamento (ver a secção 4.8). À semelhança de outros agentes antiagregantes, o clopidogrel deve ser utilizado com precaução em doentes que podem ter risco acrescido de hemorragia devido a traumatismo, cirurgia ou outras situações patológicas e em doentes que estejam a receber tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores da Cox-2, ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), ou indutores fortes do CYP2C19 ou outros medicamentos associados a risco de hemorragia tais como pentoxifilina (ver secção 4.5). Os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente, para se detetarem quaisquer sinais de hemorragia incluindo hemorragia oculta, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento e/ou após processos cardíacos invasivos ou cirurgia. A coadministração concomitante de clopidogrel com anticoagulantes orais, não é recomendada uma vez que pode aumentar a intensidade das hemorragias (ver a secção 4.5).

Se um doente estiver programado para cirurgia eletiva para a qual não seja desejável um efeito antiplaquetário temporário, o clopidogrel deverá ser interrompido 7 dias antes da cirurgia. Os doentes devem informar os médicos e dentistas que estão a tomar clopidogrel antes da marcação de qualquer cirurgia e antes da prescrição de qualquer outro fármaco. O clopidogrel prolonga o tempo de hemorragia e deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem lesões potencialmente hemorrágicas (particularmente a nível gastrointestinal e intraocular).

Enquanto estiverem a tomar clopidogrel (em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico) os doentes deverão ser advertidos para o 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).

O uso da dose de carga de 600 mg de clopidogrel não é recomendado em doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST e  $\geq 75$  anos de idade devido ao elevado risco de hemorragia nesta população.

#### *Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)*

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

#### *Hemofilia adquirida*

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

#### *Acidente vascular cerebral isquémico recente*

- *Início da terapêutica*
  - Em doentes com AVC Isquémico *minor* agudo ou com risco moderado a elevado de AIT, deve iniciar-se terapêutica anti-plaquetária dupla (clopidogrel e AAS) até 24 horas após o início do acontecimento.
  - Não existem dados relativos ao risco-benefício da terapêutica anti-plaquetária dupla a curto prazo em doentes com AVC Isquémico *minor* agudo ou com risco moderado a elevado de AIT, com histórico de hemorragia intracraniana (não-traumática).
  - Em doentes com AVC Isquémico não-minor deve iniciar-se o clopidogrel em monoterapia apenas 7 dias após o evento.
- *Doentes com AVC Isquémico não-minor (NIHSS > 4)*

Tendo em conta a falta de dados, não é recomendado o uso de terapêutica anti-plaquetária dupla (ver secção 4.1).

- *Doentes com AVC Isquémico minor recente ou com risco moderado a elevado de AIT para os quais a intervenção está indicada ou planeada*

Não há dados que suportem a utilização de terapêutica anti-plaquetária dupla em doentes para os quais o tratamento com endarterectomia carotídea ou trombectomia intravascular está indicado ou em doentes com indicação para trombólise ou terapia anticoagulante. A terapêutica dupla anti-plaquetária não é recomendada nestas situações.

#### *Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenética: Em doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C19, o clopidogrel nas doses recomendadas forma menos quantidade do metabolito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função das plaquetas. Existem testes disponíveis para identificar os genótipos CYP2C19 do doente. É esperado que o uso de medicamentos que induzem a atividade do CYP2C19 resulte num aumento dos níveis do metabolito ativo de clopidogrel e possa potenciar o risco de hemorragia. Como precaução o uso concomitante de indutores fortes do CYP2C19 deve ser desencorajado (ver secção 4.5).

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.

#### *Compromisso da função renal*

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

#### *Compromisso da função hepática*

A experiência existente com doentes com doença hepática moderada, que possam apresentar diátese hemorrágica, é limitada. O clopidogrel deverá, portanto, ser utilizado com precaução nesta população de doentes (ver secção 4.2).

#### *Excipientes*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Trombolíticos:* a segurança da administração concomitante do clopidogrel, agentes trombolíticos específicos ou não para a fibrina e heparinas, foi determinada em doentes com enfarte agudo de miocárdio. A incidência de hemorragias de relevância clínica foi semelhante à observada na administração concomitante de agentes trombolíticos e heparina com o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.8).

*AINEs:* num estudo clínico conduzido em voluntários sãos, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno revelou um aumento da perda de sangue oculto a nível gastrointestinal. Contudo, devido à inexistência de estudos de interação com outros AINEs, é atualmente pouco claro, a existência, ou não, de um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, para todos os AINEs.

Consequentemente a coadministração de AINEs, incluindo inibidores da Cox-2 e clopidogrel deverá ser encarada com precaução (ver a secção 4.4).

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

*Outras terapêuticas concomitantes:*

Indutores do CYP2C19

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

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

Inibidores do CYP2C19

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

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

Inibidores da Bomba de Protões (IBP):

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

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) em termos de acontecimentos cardiovasculares *major* foram notificados tanto em estudos observacionais como clínicos. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol ou esomeprazol deve ser desencorajado (ver secção 4.4).

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

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

Não existe evidência de que outros medicamentos que reduzem a acidez gástrica tais como antagonistas dos recetores H2 ou antiácidos interfiram com a atividade antiagregante do clopidogrel.

Terapêutica anti-retroviral (TAR) potenciada: Doentes com VIH tratados com terapêutica anti-retroviral (TAR) potenciada apresentam alto risco de eventos vasculares.

Foi observada uma inibição plaquetária significativamente reduzida em doentes infetados pelo VIH tratados com TAR potenciadas com ritonavir ou com cobicistate. Embora a relevância clínica destas observações seja incerta, existiram notificações espontâneas de doentes infetados pelo VIH tratados

com TAR potenciada com ritonavir, que apresentaram eventos re-oclusivos após a desobstrução ou que sofreram eventos trombóticos sob um esquema de tratamento de carga com clopidogrel. A inibição plaquetária média pode ser diminuída com o uso concomitante de clopidogrel e ritonavir. Desta forma, o uso concomitante de clopidogrel com terapêuticas TAR potenciadas deve ser desencorajado.

Outros medicamentos: Foram efetuados outros estudos clínicos com o clopidogrel e outras terapêuticas concomitantes, para investigar potenciais interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Não se observaram quaisquer interações farmacodinâmicas clinicamente importantes, na administração concomitante de clopidogrel com atenolol, com nifedipina ou com atenolol e nifedipina em simultâneo. Para além disso, a atividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogénio.

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

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

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

Para além da informação relativa às interações específicas do fármaco acima descritas, não foram realizados estudos de interação com o clopidogrel e alguns fármacos normalmente administrados em doentes com doença aterotrombótica. Contudo, os doentes que participaram em ensaios clínicos com o clopidogrel tomaram vários medicamentos concomitantes incluindo diuréticos, beta-bloqueantes, IECAs, antagonistas do cálcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronários, hipoglicemiantes (incluindo a insulina), antiépiléticos e antagonistas GPIIb/IIIa sem evidência de interações adversas de relevância clínica.

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

Rosuvastatina: O clopidogrel demonstrou aumentar a exposição dos doentes à rosuvastatina em 2 vezes (AUC) e 1,3 vezes ( $C_{max}$ ) após a administração de uma dose de 300 mg de clopidogrel e em 1,4 vezes (AUC) sem efeito na  $C_{max}$  após a administração repetida de uma dose de 75 mg de clopidogrel.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### *Gravidez*

Como não existem dados clínicos sobre a exposição ao clopidogrel durante a gravidez, é preferível não usar clopidogrel durante a gravidez como medida de precaução. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver a secção 5.3).

##### *Amamentação*

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



### *Fertilidade*

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

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### *Resumo do perfil de segurança*

A segurança do clopidogrel foi avaliada em mais de 44 000 doentes, que participaram em estudos clínicos, incluindo mais de 12 000 doentes tratados por períodos iguais ou superiores a 1 ano. Globalmente o clopidogrel 75 mg/dia foi comparável ao ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, no estudo CAPRIE, independentemente da idade, sexo e raça. As reações adversas clinicamente relevantes observadas nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidas de seguida. Além da experiência em ensaios clínicos, foram notificadas espontaneamente reações adversas.

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

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

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

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

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

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

##### *Lista tabelada de reações adversas*

As reações adversas que ocorreram durante os ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente estão descritas na tabela a seguir. A sua frequência está definida de acordo com as seguintes convenções: frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros

( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>     | <b>Frequentes</b> | <b>Pouco frequentes</b>                  | <b>Raros</b>                             | <b>Muito Raros, desconhecidos</b>   |
|--|-------------------|--|--|---|
| Doenças do sangue e do sistema linfático |                   | Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia | Neutropenia, incluindo neutropenia grave | Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (ver secção 4.4), anemia Aplástica, pancitopénia, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida, granulocitopenia, anemia  |
| Cardiopatias                             |                   |  |  | Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoplástica / enfarte do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao clopidogrel*  |
| Doenças do sistema imunitário            |                   |  |  | Doença do soro, reações anafilactóides, doença do soro, reatividade alérgica cruzada entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel) (ver secção 4.4)*, síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em doentes com subtipo HLA DRA4 (mais frequente na população japonesa)*. |
| Perturbações do foro psiquiátrico        |                   |  |  | Estados confusionais, alucinações   |
| Doenças do sistema nervoso               |                   | Hemorragia intracraniana                 |  | Alterações de paladar, ageustia   |

|  |   |   |                            |  |
|--|---|---|----------------------------|--|
|  |   | (alguns casos relatados foram fatais), cefaleias, parestesias, 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, pneumonia eosinofílica               |
| Doenças gastrointestinais                        | Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, dispepsia | Úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômitos, náusea, obstipação, flatulência. | Hemorragia retroperitoneal | Hemorragia gastrointestinal e retroperitoneal (com desfecho fatal), pancreatite, colite (incluindo colite ulcerosa ou linfocítica), estomatite |
| Afeções hepatobiliares                           |   |   |                            | Insuficiência hepática aguda, hepatite, alterações dos parâmetros laboratoriais da função hepática   |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos       | Nódoas negras   | Erupção cutânea, prurido, hemorragia 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 sistêmicos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou exfoliativa, urticária, eczema e líquen plano |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                            |                                 |   | Ginecomastia |  |
| Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos |                                 |   |              | Hemorragia musculoesquelético (hemartrose), artrite, artralgia, 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 neutrófilos, diminuição da contagem de plaquetas |              |  |

\*Informação relativa a clopidogrel com frequência “desconhecida”

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem após a administração de clopidogrel pode conduzir ao prolongamento do tempo de hemorragia e a complicações hemorrágicas subsequentes. Em caso de se observar a ocorrência de 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: Antitrombóticos, antiagregantes plaquetários excluindo heparina, código ATC: B01AC-04.

#### *Mecanismo de ação*

O clopidogrel é um pró-fármaco, em que um dos metabolitos é um inibidor da agregação plaquetária. O Clopidogrel tem de ser metabolizado pelas enzimas do CYP450 para produzir o metabolito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabolito ativo do clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (“ADP”) ao seu recetor plaquetário P2Y<sub>12</sub>, e a subsequente ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas são afetadas para o resto do seu ciclo de vida (aproximadamente 7 a 10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente com o *turn-over* plaquetário. A agregação de plaquetas, induzida por outros agonistas além do ADP, é também inibida bloqueando o aumento da ativação das plaquetas induzida pela libertação de ADP.

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

#### *Efeitos farmacodinâmicos*

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

#### *Eficácia e segurança clínicas*

A segurança e eficácia do clopidogrel foram avaliadas em 7 estudos clínicos de dupla ocultação com 100.000 doentes: o estudo CAPRIE, com comparação entre clopidogrel e AAS e os estudos CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT e ACTIVE-A com comparação entre clopidogrel e placebo, quando administrados em associação com AAS e outra terapêutica padrão.

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

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 doentes com aterotrombose manifestada por enfarte de miocárdio recente (< 35 dias), acidente vascular cerebral isquémico recente (entre 7 dias e 6 meses) ou doença arterial periférica estabelecida (DAP). Os doentes foram aleatoriamente selecionados para clopidogrel 75 mg/dia ou para o ácido acetilsalicílico 325 mg/dia, e foram seguidos entre 1 a 3 anos. No subgrupo do enfarte de miocárdio, a maioria dos doentes receberam AAS 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 AAS. Na análise da intenção de tratamento observaram-se 939 efeitos no grupo do clopidogrel e 1020 no grupo do AAS (redução relativa do risco (RRR) de 8,7%, [IC 95%: 0,2-16,4]; p=0,045), o que corresponde a que para cada 1000 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 AAS (6,0%).

Numa análise de subgrupo por tipo de acontecimento incluído (enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e DAP) o benefício parece ser superior (atingindo um significado estatisticamente relevante de  $p=0,003$ ) para os doentes com DAP (particularmente para aqueles também com história de enfarte de miocárdio) (RRR= 23,7%; IC: 8,9 a 36,2), e mais fraco (mas com uma diferença não estatisticamente relevante da apresentada pelo AAS), nos doentes com acidente vascular cerebral (RRR= 7,3%; IC: -5,7 a 18,7 [ $p=0,258$ ]). Nos doentes admitidos no ensaio apenas com história de enfarte de miocárdio recente, o clopidogrel, revelou resultados numéricos inferiores, mas não estatisticamente diferentes dos revelados pelo AAS (RRR=-4,0%; IC:-22,5 a 11,7 [ $p=0,639$ ]). Como complemento, a análise a um subgrupo definido pela idade dos doentes, sugere que o clopidogrel apresenta efeitos benéficos mais relevantes em doentes com idades  $\leq 75$  anos.

Uma vez que o estudo CAPRIE não foi desenhado para avaliar a eficácia em subgrupos individuais, não é claro se as diferenças encontradas na redução do risco relativo, avaliadas numa perspetiva das condições de inclusão, são reais ou resultado do acaso.

### *Síndrome coronária aguda*

O estudo CURE incluiu 12.562 doentes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q), e que eram incluídos num prazo de 24 horas após o início do episódio mais recente da dor no peito ou sintomas consistentes com isquémia. Os doentes teriam de apresentar alterações no ECG compatíveis com nova isquémia ou elevação das enzimas cardíacas, troponina I ou T até pelo menos duas vezes acima do limite normal. Os doentes foram aleatorizados para o clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia, N=6,259) ou placebo (N=6,303), ambos administrados concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia) e outras terapêuticas padrão. Os doentes foram tratados durante um ano. Foram administradas heparinas em mais de 90% dos doentes, não tendo sido afetada de forma significativa a taxa relativa de hemorragias entre o clopidogrel e o placebo pela terapêutica concomitante com heparina.

O número de doentes que atingiram o objetivo primário [morte cardiovascular (CV), enfarte de miocárdio (EM), ou Acidente Vascular Cerebral] foi de 582 (9,3%) no grupo tratado com clopidogrel e 719 (11,4%) no grupo tratado com placebo, com redução do risco relativo em 20% (IC 95% de 10%-28%;  $p=0,00009$ ) para o grupo tratado com clopidogrel (17% de redução do risco relativo quando os doentes foram tratados de forma conservadora, 29% quando submetidos a uma angioplastia coronária percutânea transluminal (PTCA) com ou sem stent e 10% quando submetidos a um bypass enxerto arterial coronário (CABG). Foram prevenidos novos acontecimentos cardiovasculares (objetivo primário), com reduções do risco relativo de 22% (IC: 8,6; 33,4), 32% (IC: 12,8; 46,4), 4% (IC: -26,9; 26,7), 6% (IC: -33,5; 34,3) e 14% (IC: -31,6; 44,2), durante os intervalos do estudo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respetivamente. Assim, para além dos 3 meses de tratamento, o benefício observado no grupo clopidogrel + ácido acetilsalicílico não aumentou, enquanto que o risco de hemorragia persistiu (ver a secção 4.4).

O uso de clopidogrel no estudo CURE foi associado a uma diminuição da necessidade de terapêutica trombolítica (RRR=43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) e inibidores GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IC: 6,5; 28,3%). O número de doentes que atingiram o objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquémia refratária) foi de 1035 (16,5%) no grupo tratado com o clopidogrel e 1187 (18,8%) no grupo tratado com placebo e uma redução do risco relativo de 14% (IC 95% de 6%-21%;  $p=0,0005$ ) para o grupo tratado com clopidogrel. Este benefício deve-se em grande parte à redução estatisticamente significativa na incidência de EM [287 (4,6%) no grupo tratado com clopidogrel e 363 (5,8%) no grupo tratado com placebo]. Não se observou qualquer efeito na taxa de hospitalização por angina instável.

Os resultados obtidos em populações com diferentes características (ex.: angina instável ou enfarte de miocárdio sem onda Q, níveis de risco baixos a elevados, diabetes, necessidade de revascularização, idade, sexo, etc.) foram consistentes com os resultados da análise primária. Em particular, numa análise pós-hoc em 2172 doentes (17% da população total do CURE) que passaram pela colocação de um stent (Stent CURE), os dados mostraram que o clopidogrel comparado com placebo, demonstrou uma redução do risco relativo significativo de 26,2% a favor do clopidogrel para o objetivo primário

combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral) e também uma redução de risco relativo significativo de 23,9% para o segundo objetivo primário combinado (morte CV, EM, acidente vascular cerebral ou isquemia refratária). Além disso o perfil de segurança do clopidogrel neste subgrupo de doentes não levantou nenhuma preocupação em particular. Ou seja, os resultados deste subconjunto estão em linha com os resultados globais do ensaio clínico.

Os benefícios observados com o clopidogrel foram independentes de outras terapêuticas cardiovasculares agudas ou a longo prazo (tais como heparina / HBPM, antagonistas GPIIb/IIIa, hipolipemiantes, beta-bloqueantes e inibidores da enzima de conversão da angiotensina). A eficácia do clopidogrel foi observada independentemente da dose de ácido acetilsalicílico (75-325 mg uma vez por dia).

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

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

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

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

O desenho fatorial 2x2 do ensaio clínico COMMIT incluiu 45.852 no prazo de 24 horas após o início dos sintomas suspeitos de enfarte do miocárdio confirmado por um eletrocardiograma anormal (isto é elevação do segmento ST, depressão do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo). Os doentes receberam clopidogrel (75 mg/dia; n=22.961) ou placebo (n=22.891), em associação com o AAS (162 mg/dia), durante 28 dias ou até à alta hospitalar. Os objetivos 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%  $\geq$  70 anos) e 54,5% de doentes a receberem fibrinolíticos.

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

#### Troca de agentes inibidores P2Y<sub>12</sub> no Síndrome Coronário Agudo

A mudança de um inibidor do recetor P2Y<sub>12</sub> mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina, após a fase aguda no Síndrome Coronário Agudo (SCA), foi avaliada em dois estudos

aleatorizados iniciados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL ACS - com dados de resultados clínicos.

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores P2Y<sub>12</sub> mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em estudos principais, está relacionado com uma redução significativa de acontecimentos isquémicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de stent (ST), enfarto do miocárdio (IM) e revascularização urgente). Embora o benefício isquémico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, foi observada uma maior redução na recorrência isquémica após SCA, durante os primeiros dias após o início do tratamento. Em contraste, as análises *post-hoc* demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de hemorragia com os inibidores P2Y<sub>12</sub> mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL SCA foram projetados para estudar como mitigar os acontecimentos hemorrágicos, mantendo a eficácia.

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

Este estudo iniciado pelo investigador, aberto e aleatorizado, incluiu doentes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Doentes tratados com aspirina e um bloqueador P2Y<sub>12</sub> mais potente e sem eventos adversos ao fim de um mês, foram requeridos a trocar a aspirina em dose fixa com clopidogrel (troca de terapia anti-plaquetária dupla (TAPD)) ou a continuarem o seu esquema terapêutico (TAPD inalterado).

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

O objetivo primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e hemorragia BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)  $\geq 2$  em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 doentes (13,4%) no grupo de troca TAPD e em 85 doentes (26,3%) no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente impulsionada por menos acontecimentos hemorrágicos, sem diferença relatada nos *endpoints* isquémicos ( $p = 0,36$ ), enquanto a hemorragia BARC  $\geq 2$ , ocorreu com menos frequência no grupo de troca TAPD (4,0%) versus 14,9% no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ). Os acontecimentos hemorrágicos definidos como todos os BARC, ocorreram em 30 doentes (9,3%) no grupo de troca TAPD e em 76 doentes (23,5%) no grupo TAPD inalterado ( $p < 0,01$ ).

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

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

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

O *endpoint* primário (a incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e hemorragia BARC de grau  $\geq 2$  aos 12 meses) foi atingido, demonstrando não inferioridade - Noventa e cinco doentes (7%) no grupo de troca e 118 doentes (9%) no grupo controlo ( $p$  não



inferioridade = 0,0004), tiveram um evento. A troca não resultou num aumento do risco combinado de acontecimentos isquémicos (2,5% no grupo de troca versus 3,2% no grupo controlo;  $p$  não inferioridade = 0,0115), nem no resultado secundário principal de hemorragia BARC  $\geq 2$  (5% no grupo de troca versus 6% no grupo controlo ( $p = 0,23$ )). A incidência cumulativa de todos os acontecimentos hemorrágicos (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo de troca versus 11% (137 eventos) no grupo controlo ( $p = 0,14$ ).

Terapêutica Anti-Plaquetária Dupla (TAPD) em AVC Isquémico *minor* agudo ou com risco moderado a elevado de AIT

Foi avaliada a TAPD com combinação de clopidogrel e AAS como tratamento preventivo de Acidente Vascular Cerebral após um AVC Isquémico *minor* agudo ou com risco moderado a elevado de AIT em dois estudos aleatorizados patrocinados por investigadores (ISS) - CHANCE e POINT - com dados relativos a segurança clínica e eficácia.

**CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Este ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado por placebo, incluiu 5.170 doentes chineses com AIT agudo (pontuação IPCD2  $\geq 4$ ) ou com AVC Isquémico *minor* agudo (NIHSS  $\leq 3$ ). Doentes dos dois grupos receberam AAS sem ocultação no dia 1 (com intervalo de doses de 75 a 300 mg ao critério do médico prescriptor). Os doentes associados aleatoriamente ao grupo clopidogrel - AAS receberam uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel no dia 1, seguida de uma dose de 75 mg de clopidogrel por dia nos dias 2 a 90 e uma dose de 75 mg de AAS por dia nos dias 2 a 21. Os doentes associados aleatoriamente ao grupo de AAS receberam uma versão placebo de clopidogrel nos dias 1 a 90 e uma dose de 75 mg de AAS por dia nos dias 2 a 90.

O resultado primário de eficácia foi qualquer novo acontecimento de AVC (isquémico ou hemorrágico) nos primeiros 90 dias após um AVC *minor* agudo ou um AIT com risco moderado a severo. Este ocorreu em 212 doentes (8,2%) do grupo clopidogrel-AAS em comparação com 303 doentes (11,7%) no grupo AAS (*hazard ratio* [HR], 0,68; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,57 a 0,81;  $P < 0,001$ ). Ocorreu um AVC Isquémico em 204 doentes (7,9%) no grupo clopidogrel-AAS em comparação com 295 doentes (11,4%) no grupo AAS (HR, 0,67; IC de 95%, 0,56 to 0,81;  $P < 0,001$ ). Ocorreu um AVC hemorrágico em 8 doentes em cada um dos dois grupos em estudo (0,3% em cada grupo). Ocorreu uma hemorragia moderada a grave em sete doentes (0,3%) no grupo clopidogrel-AAS e em oito doentes (0,3%) do grupo AAS ( $P = 0,73$ ). A taxa de qualquer evento hemorrágico foi de 2,3% no grupo clopidogrel AAS em comparação com 1,6% no grupo AAS (HR, 1,41; IC de 95%, 0,95 a 2,10;  $P = 0,09$ ).

**POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Este ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado por placebo, incluiu 4.881 doentes internacionais com AIT agudo (pontuação IPCD2  $\geq 4$ ) ou com AVC Isquémico *minor* (NIHSS  $\leq 3$ ). Todos os doentes dos dois grupos receberam AAS sem ocultação do dia 1 ao 90 (com intervalo de doses de 50 a 325 mg ao critério do médico prescriptor). Os doentes associados aleatoriamente ao grupo clopidogrel receberam uma dose de carga de 600 mg de clopidogrel no dia 1, seguida de uma dose de 75 mg de clopidogrel por dia nos dias 2 a 90. Os doentes associados aleatoriamente ao grupo de placebo receberam uma versão placebo de clopidogrel nos dias 1 a 90.

O resultado primário de eficácia foi um conjunto de eventos isquémicos major (AVC Isquémico, EM ou morte por um evento isquémico vascular) até ao dia 90. Este ocorreu em 121 doentes (5,0%) a receber clopidogrel e AAS em comparação com 160 doentes (6,5%) a receber apenas AAS (HR, 0,75, IC de 95%, 0,59 a 0,95  $P = 0,02$ ). O resultado secundário de um AVC Isquémico ocorreu em 112 doentes (4,6%) a receber clopidogrel e AAS em comparação com 155 doentes (6,3%) a receber apenas AAS (HR, 0,72; IC de 95%, 0,56 a 0,92;  $P = 0,01$ ). O resultado primário de segurança de hemorragia major ocorreu em 23 dos 2.432 doentes (0,9%) a receber clopidogrel e AAS e em 10 dos 2.449 (0,4%) dos doentes a receber apenas AAS (HR, 2,32; IC de 95%, 1,10 a 4,87;  $P = 0,02$ ). Ocorreram hemorragias menores em 40 doentes (1,6%) a receber clopidogrel e AAS e em 13 doentes (0,5%) a receber apenas AAS (HR, 3,12; IC de 95%, 1,67 a 5,83;  $P < 0,001$ ).

## Análise Cronológica CHANCE e POINT

Não houve benefício na eficácia da continuação da TAPD para além de 21 dias. Foi feita uma distribuição ao longo do tempo dos principais eventos isquémicos e das hemorragias major por tratamento associado para analisar o impacto a curto prazo do TAPD.

**Tabela 1 - Distribuição cronológica dos principais eventos isquémicos e hemorragias major por tratamento associado no CHANCE e POINT**

| Resultados CHANCE e POINT | Tratamento associado | Nº de eventos |           |           |           |
|---------------------------|----------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
|                           |                      | Total         | 1ª semana | 2ª semana | 3ª semana |
| Eventos isquémicos major  | AAS (n=5,035)        | 458           | 330       | 36        | 21        |
|                           | CLP+AAS(n=5,016)     | 328           | 217       | 30        | 14        |
|                           | Diferença            | 130           | 113       | 6         | 7         |
| Hemorragias major         | AAS (n=5,035)        | 18            | 4         | 2         | 1         |
|                           | CLP+AAS(n=5,016)     | 30            | 10        | 4         | 2         |
|                           | Diferença            | -12           | -6        | -2        | -1        |

### *Fibrilhação auricular*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *População pediátrica*

Num estudo de escalonamento de dose em 86 recém nascidos ou crianças até aos 24 meses com risco de trombose (PICOLO), o clopidogrel foi avaliado em doses consecutivas de 0,01; 0,1 e 0,2 mg/kg em recém nascidos e crianças, e em doses de 0,15 mg/kg apenas em recém nascidos. A dose de 0,2 mg/kg atingiu a inibição média de 49,3% (5  $\mu$ M agregação plaquetária induzida por ADP) que foi comparada à dos adultos a tomar 75 mg/dia.

Num estudo aleatorizado, duplamente cego, em grupos paralelos (CLARINET), 906 doentes pediátricos (recém nascidos e crianças) com doença cardíaca congénita cianótica atenuada com um *shunt* arterial sistémico-pulmonar foram aleatorizados para receber clopidogrel 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) ou placebo ( $n=439$ ) em simultâneo com uma terapêutica base até ao procedimento cirúrgico seguinte. O tempo médio entre a cirurgia paliativa de colocação do *shunt* e a primeira administração da medicação do estudo foi de 20 dias. Aproximadamente 88% dos doentes receberam concomitantemente AAS (intervalo de 1 a 23 mg/kg/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos no objetivo composto primário de mortalidade, trombose do *shunt* ou em intervenção cardíaca antes dos 120 dias de idade após um evento de origem trombótica (89 [19,1%] para o grupo clopidogrel e 90 [20,5%] para o grupo placebo) (ver secção 4.2). A hemorragia foi o efeito secundário mais frequentemente notificado quer no grupo clopidogrel quer no grupo placebo; contudo, não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia entre os grupos. No seguimento de segurança a longo prazo deste estudo, 26 doentes com o *shunt* ainda colocado ao um ano de idade receberam clopidogrel até aos 18 meses. Durante este período de seguimento não foram registadas preocupações adicionais de segurança.

Os ensaios clínicos CLARINET e PICOLO foram efetuados com uma solução reconstituída de clopidogrel. Num estudo de biodisponibilidade relativa em adultos, a solução reconstituída de clopidogrel revelou uma taxa de absorção ligeiramente mais elevada e de duração semelhante do principal metabolito circulante (inativo) quando comparado com o comprimido autorizado.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após doses orais únicas e repetidas de 75 mg por dia, o clopidogrel é rapidamente absorvido. Os níveis médios do pico plasmático do clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml após uma dose oral única de 75 mg) ocorreram aproximadamente 45 minutos após a administração da dose. A absorção é de, pelo menos, 50%, baseada na excreção urinária dos metabolitos de clopidogrel.

### Distribuição

*In vitro*, o clopidogrel e o principal metabolito circulante (inativo) ligam-se reversivelmente às proteínas plasmáticas humanas (98% e 94%, respetivamente). *In vitro*, a ligação não é saturável para uma vasta gama de concentrações.

#### Biotransformação

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. *In vitro e in vivo* o clopidogrel é metabolizado de acordo com duas vias metabólicas principais: uma mediada por estereases que leva à hidrólise no derivado do ácido carboxílico inativo (85% dos metabolitos circulantes), e uma mediada por múltiplos citocromos P450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado num metabolito intermédio, o 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabolito intermédio 2-oxo-clopidogrel 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.

#### Farmacogenética

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

O alelo CYP2C19\*1 corresponde a um metabolismo totalmente funcional, enquanto que os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 são não funcionais. Os alelos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3 contribuem para a maioria da função reduzida dos alelos nos Caucásianos (85%) e nos Asiáticos (99%) metabolizadores fracos. Outros alelos associados à ausência ou ao metabolismo reduzido são menos frequentes e incluem CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, e \*8. Um doente com um estado de metabolizador fraco possuirá 2 alelos com perda de função como definido anteriormente. As frequências publicadas para os genótipos CYP2C19 metabolizadores fracos são de aproximadamente 2% para os 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), avaliou a farmacocinética e a resposta antiplaquetária utilizando doses de 300 mg, seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, cada para um total de 5 dias (estado estacionário).

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

metabolizadores do CYP2C19 a receber o regime de 300 mg/75 mg. Um regime de dose apropriado para esta população de doentes não foi estabelecido nos resultados finais dos ensaios clínicos.

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

A influência do genótipo do CYP2C19 nos resultados clínicos de doentes tratados com clopidogrel não foi avaliada em estudos prospetivos, aleatorizados e controlados. Existem, contudo um número de análises retrospectivas para avaliar o efeito em doentes tratados com clopidogrel para os quais existem resultados de genotipificação: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), e ACTIVE-A (n=601), tal como um número de estudos coorte. No TRITON-TIMI 38 e em 3 dos estudos coorte (Collet, Sibbing, Giusti) um grupo combinado de doentes com estado de metabolizador intermédio ou fraco teve uma taxa superior de acidentes cardiovasculares (morte, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) ou trombose de *stent* comparado com metabolizadores extensos.

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

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

Nenhuma destas análises foi de adequadamente dimensionada para 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.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Durante a fase de estudos não clínicos executada em ratos e babuínos, os efeitos observados mais frequentemente foram alterações hepáticas. Estes ocorrem com doses pelo menos 25 vezes superiores ao nível de exposição humana, com uma dose de 75 mg/dia, e foram uma consequência do efeito nas

enzimas metabolizantes hepáticas. Não se verificou efeito nas enzimas metabolizadoras hepáticas em seres humanos, em indivíduos submetidos a uma dose terapêutica de clopidogrel.

Para doses muito elevadas, foi notificada, para o rato e para o babuíno, uma baixa tolerância gástrica ao clopidogrel (gastrite, erosões gástricas e/ou vômitos).

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

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

Não foi observado qualquer efeito do clopidogrel na fertilidade do rato macho e fêmea, e também não se revelou teratogénico quer no rato quer no coelho. Quando administrado em ratos 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 no 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

Celulose microcristalina

Amido de milho pré-gelificado

Macrogol 6000

Óleo de rícino hidrogenado

#### Revestimento:

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Talco

Propilenoglicol

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de OPA/Alu/PVC-Alu dentro de caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

7 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/001  
14 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/002  
28 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/003  
30 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/004  
50 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/005  
56 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/006  
60 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/007  
84 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/008  
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/009  
100 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/010

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

Data da primeira autorização: 28 de setembro de 2009.

Data da última renovação: 14 de maio de 2014.

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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



## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslovénia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa  
Polónia

KRKA - FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Croácia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

Zyllt 75 mg comprimidos revestidos por película

clopidogrel

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de clopidogrel (sob a forma de hidrogenossulfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película

14 comprimidos revestidos por película

28 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

50 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

84 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

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

7 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/001  
14 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/002  
28 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/003  
30 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/004  
50 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/005  
56 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/006  
60 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/007  
84 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/008  
90 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/009  
100 comprimidos revestidos por película: EU/1/09/553/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zyllt 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zyllt 75 mg comprimidos revestidos por película

clopidogrel

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zyllt 75 mg comprimidos revestidos por película clopidogrel

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

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

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zyllt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zyllt
3. Como tomar utilizar Zyllt
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zyllt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zyllt e para que é utilizado**

Zyllt contém clopidogrel e pertence a um grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetários. As plaquetas são estruturas muito pequenas no sangue, que se agregam durante a coagulação do sangue. Impedindo esta agregação, os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos (um processo denominado trombose).

Zyllt é utilizado em adultos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos (trombos) que se formam em vasos sanguíneos endurecidos (artérias), um processo conhecido como aterotrombose, que pode conduzir a acidentes aterotrombóticos (tais como o acidente vascular cerebral, ataque cardíaco ou morte).

Foi-lhe prescrito Zyllt para ajudar a prevenir a formação de coágulos sanguíneos e reduzir o risco destes efeitos graves, porque:

- Tem uma situação de endurecimento das artérias (também conhecida por aterosclerose), e
- Já teve anteriormente um ataque cardíaco, acidente vascular cerebral ou uma situação conhecida como doença arterial periférica, ou
- Já teve uma dor forte no peito conhecida como “angina instável” ou “enfarte de miocárdio” (ataque cardíaco). Para o tratamento desta condição o seu médico poderá ter colocado um stent na artéria bloqueada ou estreitada para recuperar a circulação eficaz de sangue. O seu médico poderá também prescrever-lhe ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizada para aliviar a dor e baixar a febre, e também como anticoagulante).
- Se teve sintomas de um AVC que desapareceram num curto período de tempo (também conhecido como acidente isquémico transitório) ou um AVC isquémico de baixa gravidade. O seu médico poderá prescrever-lhe também ácido acetilsalicílico a partir das primeiras 24 horas.
- Se tem um batimento cardíaco irregular, uma condição conhecida por “fibrilhação auricular” e não pode tomar medicamentos conhecidos como “anticoagulantes orais” (antagonistas da vitamina K) que previnem a formação de novos coágulos e o crescimento dos coágulos já existentes. Deve-lhe ter sido dito que os “anticoagulantes orais” são mais eficazes que o ácido acetilsalicílico ou o uso combinado de Zyllt e AAS para esta condição. O seu médico ter-lhe-á prescrito Zyllt mais ácido acetilsalicílico caso não possa tomar “anticoagulantes orais” e não tenha um risco acrescido de hemorragia.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Zyllt

### Não tome Zyllt

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao clopidogrel ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na seção 6).
- se tem uma hemorragia ativa, como por exemplo, uma úlcera de estômago ou hemorragia cerebral.
- se sofrer de uma doença grave do fígado.

Se pensa que algum destes problemas se aplica a si, ou se tiver quaisquer dúvidas, consulte o seu médico antes de tomar Zyllt.

### Advertências e precauções:

Se alguma das seguintes situações se aplicar ao seu caso, deverá informar o seu médico antes de tomar Zyllt:

- se tem risco de hemorragia, tal como:
  - uma situação médica que o coloca em risco de hemorragia interna (tal como uma úlcera de estômago).
  - uma perturbação sanguínea que o torna suscetível a hemorragias internas (hemorragias dentro de quaisquer tecidos, órgãos ou articulações do seu corpo).
  - uma lesão grave recente.
  - uma cirurgia recente (incluindo cirurgia dentária).
  - uma cirurgia planeada (incluindo cirurgia dentária) para os próximos sete dias.
- se teve um coágulo na artéria do seu cérebro (acidente vascular cerebral isquémico) que ocorreu nos últimos sete dias.
- se sofre de doença dos rins ou do fígado.
- Se teve alguma alergia ou reação a qualquer medicamento utilizado para tratar a sua doença.
- Se tem historial clínico de hemorragia cerebral não-traumática.

Enquanto está a tomar Zyllt:

- Deve informar o seu médico se uma cirurgia (incluindo dentária) está planeada.
- Deve também informar o seu médico imediatamente se desenvolver uma condição médica (também conhecida por Púrpura Trombocitopénica Trombótica ou PTT) que inclui febre e nódos negros debaixo da pele que podem parecer como minúsculos pontos vermelhos, com ou sem cansaço extremo inexplicável, confusão, amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia) (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- Se se cortar ou ferir, poderá levar mais de tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento atua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) normalmente não tem que se preocupar. No entanto se tiver preocupado com a sua hemorragia deve contactar o seu médico de imediato (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- O seu médico pode pedir para realizar análises ao sangue.

### Crianças e adolescentes

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

### Outros medicamentos e Zyllt

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

Alguns medicamentos podem influenciar o uso de Zyllt ou vice-versa

Deve dizer especificamente ao seu médico se está a tomar

- medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia tais como:
  - anticoagulantes orais, medicamentos utilizados para reduzir a coagulação do sangue,

- um medicamento anti-inflamatório não esteroide, usado normalmente para tratar situações dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos e articulações,
- heparina, ou qualquer outro medicamento injetável utilizado para reduzir a coagulação do sangue,
- ticlopidina, outro medicamento antiplaquetário,
- um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (incluindo, mas não restringido a fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos utilizados normalmente para tratar a depressão,
- rifampicina (utilizado para tratar infeções graves),
- omeprazol ou esomeprazol, medicamentos utilizados no tratamento de problemas no estômago,
- fluconazol ou voriconazol, medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas,
- efavirenz, ou outros medicamentos anti-retrovirais (utilizados para tratar infeções por VIH),
- carbamazepina, um medicamento para tratar algumas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento utilizado para tratar a depressão,
- repaglinida, medicamento para tratar a diabetes,
- paclitaxel, medicamento para tratar o cancro,
- opióides: enquanto estiver a ser tratado com clopidogrel, deve informar o seu médico antes de lhe ser prescrito qualquer opióide (usados para tratar a dor severa),
- rosuvastatina (usada para diminuir o seu nível de colesterol.

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

#### **Zyllt com alimentos e bebidas**

O Zyllt pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### **Gravidez amamentação**

É preferível não tomar este medicamento durante a gravidez.

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

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Caso esteja a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A sua capacidade para conduzir ou para utilizar máquinas não deverá ser afetada pelo Zyllt.

#### **Zyllt contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Zyllt**

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

A dose recomendada, incluindo doentes com uma condição designada de fibrilação auricular (um batimento cardíaco irregular), é de um comprimido de 75 mg de Zyllt por dia tomado por via oral com ou sem alimentos e à mesma hora, todos os dias.

Se teve uma dor forte no peito (angina instável ou ataque cardíaco), o seu médico pode receitar-lhe 300 mg ou 600 mg de Zyllt (4 ou 8 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Em seguida a dose recomendada é um comprimido de 75 mg de Zyllt por dia como acima descrito.

Se teve sintomas de um AVC que desapareceram num curto período de tempo (também conhecido como acidente isquémico transitório) ou um AVC isquémico de baixa gravidade, o seu médico pode prescrever-lhe 300 mg de Zyllt (4 comprimidos de 75 mg) uma vez no início do tratamento. Posteriormente a dose recomendada é de 1 comprimido de 75 mg de Zyllt por dia como descrito acima com ácido acetilsalicílico durante 3 semanas. Depois o médico pode prescrever apenas Zyllt ou apenas ácido acetilsalicílico.

Deve tomar Zyllt durante o tempo que o médico assim o prescrever.

#### **Se tomar mais Zyllt do que deveria**

Contacte o seu médico ou o serviço de urgência hospitalar mais próximo devido ao risco aumentado de hemorragia.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Zyllt**

Se se esquecer de tomar uma dose de Zyllt e ainda não tiverem passado 12 horas da hora normal da toma, tome o comprimido imediatamente e tome o próximo comprimido na hora habitual.

Se se esquecer por mais de 12 horas, tome simplesmente a próxima dose na hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar as doses individuais que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Zyllt**

Não interrompa o tratamento **a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer**. Contacte o seu médico ou farmacêutico antes de interromper o tratamento.

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

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Contacte imediatamente o seu médico se tiver:**

- Febre, sinais de infeção ou fraqueza grave. Isto pode ser devido a uma diminuição rara de algumas células sanguíneas.
- Sinais de alterações ao nível do fígado, tais como amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia), associada ou não a hemorragia que aparece debaixo da pele como minúsculos pontos vermelhos, e/ou confusão (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Zyllt”).
- Inchaço da boca ou alterações da pele como vermelhidão e comichão, bolhas na pele. Isto podem ser sinais de reação alérgica.

#### **O efeito secundário mais frequente comunicado com Zyllt é a hemorragia.**

A hemorragia pode ocorrer como hemorragia no estômago ou intestinos, nódoas negras, hematoma (hemorragia invulgar ou nódoa negra), hemorragia nasal, sangue na urina. Foi também referido um pequeno número de casos de hemorragia ocular, no interior da cabeça, pulmão ou articulações.

#### **Se surgir uma hemorragia prolongada ao tomar Zyllt**

Se se cortar ou ferir, poderá levar mais tempo do que o normal para estancar a hemorragia. Este facto está relacionado com o modo como o medicamento atua, uma vez que evita a possibilidade de se formarem coágulos de sangue. Se se tratar de cortes ou feridas sem importância (ex.: cortou-se ao fazer a barba) não tem normalmente que se preocupar. No entanto se estiver preocupado com a sua hemorragia, deve de imediato contactar o seu médico (ver secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar Zyllt”).

### **Outros efeitos indesejáveis**

Efeitos indesejáveis frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas):  
Diarreia, dor abdominal, indigestão ou azia.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas):  
Dor de cabeça, úlcera de estômago, vômitos, náuseas, prisão de ventre, gás excessivo no estômago ou intestinos, erupção cutânea, comichão, tonturas, formigueiro ou dormência.

Efeitos indesejáveis raros (pode afetar até 1 em 1 000 pessoas):  
Vertigens, aumento da mama nos homens.

Efeitos indesejáveis muito raros (pode afetar até 1 em 10 000 pessoas):  
Icterícia, dor abdominal grave, com ou sem dores de costas, febre, dificuldade em respirar por vezes associada com tosse, reações alérgicas generalizadas (por exemplo, sensação geral de calor acompanhado de desconforto geral com desmaio), inchaço na boca, bolhas na pele, alergia cutânea, feridas na boca (estomatite), diminuição da pressão sanguínea, confusão, alucinações, dor articular e muscular, alterações na forma como as coisas sabem ou perda do paladar.

Efeitos indesejáveis cuja frequência é desconhecida (frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis):  
Reações de hipersensibilidade com dor no peito ou abdominal, sintomas persistentes de baixo nível de açúcar no sangue.

Além disso, o seu médico pode identificar alterações nos resultados dos seus exames ao sangue ou à urina.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Zyllt**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### Qual a composição de Zyllt

- A substância ativa é o clopidogrel. Cada comprimido contém 75 mg de clopidogrel (sob a forma de hidrogenossulfato).
- Os outros componentes são lactose (ver secção 2 “Zyllt contém lactose), celulose microcristalina, amido de milho pré-gelificado, macrogol 6 000 e óleo de rícino hidrogenado no núcleo do comprimido, e hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), talco e propilenoglicol no revestimento do comprimido.

### Qual o aspeto de Zyllt e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, redondos e ligeiramente biconvexos. São fornecidos em caixas de cartão contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 e 100 comprimidos revestidos por película em blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

### Fabricante

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polónia

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croácia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

#### Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### España

KRKA Farmacéutica, S.L.

#### Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA – FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.