



bissulfato de clopidogrel

Medley

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos Revestidos de 75 mg.
Embalagens com 14, 28 e 56 comprimidos revestidos.
USO ADULTO - USO ORAL.

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido revestido** contém:
clopidogrel 75 mg (*)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido (lactose monidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sodica, estearato de cálcio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho e água deionizada).
(*) equivalente a 97,875 mg de bissulfato de clopidogrel.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

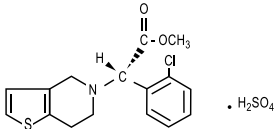
- **Ação esperada do medicamento:** este medicamento possui em sua fórmula uma substância chamada bissulfato de clopidogrel, que age no sangue evitando que ocorra a formação de trombos (coágulos). Por isso, o produto é prescrito pelo médico para prevenir a ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ("derrame") ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos.
- **Cuidados de armazenamento:** o medicamento deve ser guardado dentro de sua embalagem original. Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.
- **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.
- **Gravidez e lactação:** apenas o médico pode decidir sobre o uso de bissulfato de clopidogrel durante a gravidez e lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
- **Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.
- **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento, nem troque de medicação sem o conhecimento do seu médico, pois isto poderá prejudicar o tratamento de sua doença.
- **Reações adversas:** informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de bissulfato de clopidogrel, em especial casos de dor abdominal, dispepsia (azia), gastrite, prisão de ventre, diarreia, alterações na pele e hemorragia.
- **TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** o bissulfato de clopidogrel pode ser tomado junto às refeições ou fora delas.
- **Contra-indicações e Precauções:** o medicamento está contra-indicado em pacientes com alergia ao bissulfato de clopidogrel ou a qualquer outro componente do produto. Também está contra-indicado em pacientes com úlcera péptica ou hemorragia intracraniana. Informe seu médico caso seja portador de úlcera péptica ou de qualquer outra doença capaz de causar sangramento. Em função de bissulfato de clopidogrel poder prolongar o tempo usual de sangramento, informe também seu médico caso venha a ser submetido a qualquer cirurgia (inclusive dentária) ou seja portador de doença do fígado. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

O bissulfato de clopidogrel é um inibidor da agregação plaquetária induzida pelo ADP, por sua ação direta inibidora da ligação do ADP aos seus receptores e a subsequente ativação do complexo glicoprotéico GPIIb/IIIa. Quimicamente é o hidrogenossulfato de metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6-7-dihidrotieno (3,2-c) piridino-5(4H)-acetato [1:1]. A

fórmula empírica do bissulfato de clopidogrel é C₁₆H₁₆ClNO₂S₂H₂O₄ e o seu peso molecular é 419,9. A fórmula estrutural é a seguinte:



O bissulfato de clopidogrel é um pó de cor branca a levemente amarelada. É praticamente insolúvel em água com pH neutro, sendo livremente solúvel em pH 1. É também livremente solúvel em metanol, pouco solúvel em cloreto de metileno e é praticamente insolúvel em éter etílico. Possui uma rotação óptica específica em torno de + 56°. O bissulfato de clopidogrel para administração oral é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos contendo 97,875 mg de bissulfato de clopidogrel, correspondendo a 75 mg de clopidogrel base.

Mecanismo de ação

O clopidogrel é um inibidor de agregação plaquetária. Uma variedade de drogas que inibem a função plaquetária tem demonstrado uma redução de eventos morbidos em pessoas com doença aterosclerótica estabelecida evidenciada por: acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, angina instável, necessidade de enxertos vasculares ou angioplastia. Isso indica que as plaquetas participam na iniciação e/ou evolução desses eventos e que inibindo-as, pode-se reduzir a taxa de ocorrência dos citados eventos.

Propriedades farmacológicas

O clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (ADP) ao seu receptor plaquetário e a subsequente ativação do complexo glicoprotéico GPIIb/IIIa, produzida pelo ADP, inibindo, assim, a agregação plaquetária. A biotransformação do clopidogrel é necessária para produzir a inibição da agregação plaquetária. O clopidogrel também inibe a agregação plaquetária induzida por outros agonistas, através do bloqueio da amplificação da ativação plaquetária pelo ADP liberado. O clopidogrel não inibe a atividade da fosfodiesterase. O clopidogrel age modificando irreversivelmente o receptor do ADP plaquetário. Conseqüentemente, as plaquetas expostas ao clopidogrel são afetadas de forma permanente e a recuperação da função plaquetária normal ocorre de acordo com a reposição das plaquetas pelo organismo. A inibição dose-dependente da agregação plaquetária pode ser observada, de forma estatisticamente significativa, duas horas após dose única via oral de bissulfato de clopidogrel. Doses repetidas de 75 mg de bissulfato de clopidogrel por dia inibem, de forma substancial, a agregação plaquetária induzida pelo ADP no primeiro dia e esta inibição atinge progressivamente seu estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais após 5 dias, em geral.

Farmacocinética e Metabolismo

Após doses repetidas de 75 mg de clopidogrel (base) por via oral, este é rapidamente absorvido. No entanto, as concentrações plasmáticas da substância inalterada são muito baixas, em geral inferiores aos limites de quantificação (0,00025 mg/L), após duas horas de administração. A absorção é de pelo menos 50%, baseada na excreção urinária de metabólitos do clopidogrel. O clopidogrel é extensivamente metabolizado no fígado e o seu principal metabólito circulante é um derivado do ácido carboxílico, que também não possui atividade sobre a agregação plaquetária. Representa cerca de 85% da concentração plasmática dos compostos relacionados à molécula inalterada. Os níveis plasmáticos deste metabólito (aproximadamente 3 mg/L após doses repetidas via oral de 75 mg) ocorreram aproximadamente 1 hora após a administração. O clopidogrel é uma pró-droga. O metabólito ativo, um derivado tiol, é formado através da oxidação do clopidogrel para 2-oxo-clopidogrel, seguido de hidrólise. O passo oxidativo é principalmente regulado pelas isoenzimas 2B6 e 3A4 do citocromo P450 e em menor extensão pelo 1A1, 1A2 e 2C19. O metabólito ativo tiol, que foi isolado *in vitro*, liga-se rápida e irreversivelmente aos receptores plaquetários, inibindo a agregação plaquetária. Este metabólito não foi detectado no plasma. Após administração oral de clopidogrel marcado com ¹⁴C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes, nos 5 dias após a dose. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante foi de 8 horas, após administração única e em doses repetidas.

A farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel foram avaliadas em um estudo de dose única e múltipla com indivíduos saudáveis e com cirrose (Classe "Child-Pugh" A

ou B). A dose diária de 75 mg por 10 dias foi segura e bem tolerada. A C_{max} do clopidogrel com a dose única e em estado de equilíbrio nos pacientes com cirrose foi muitas vezes mais alta que aquela observada com os indivíduos normais. No entanto, os níveis plasmáticos do principal metabólito ativo juntamente com o efeito do clopidogrel sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP e o tempo de sangramento foram comparáveis entre os dois grupos de pacientes estudados. Estes resultados indicam que não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com cirrose "Child-Pugh" classe A ou B.

Efeito da Alimentação: a administração de bissulfato de clopidogrel com a alimentação não modifica significativamente a biodisponibilidade do clopidogrel, conforme demonstrado pelo estudo farmacocinético do principal metabólito circulante.

Absorção e Distribuição: o clopidogrel é rapidamente absorvido após administração oral de doses repetidas de 75 mg, com um pico de nível plasmático de aproximadamente 3 mg/L do principal metabólito circulante, ocorrendo aproximadamente 1 hora após a dosagem. A farmacocinética do principal metabólito circulante é linear (concentrações plasmáticas aumentam em proporção à dose) considerando-se doses entre 50 a 150 mg de clopidogrel. O clopidogrel e o seu principal metabólito circulante ligam-se reversivelmente *in vitro* às proteínas do plasma humano (98% e 94%, respectivamente). A ligação não é saturável *in vitro* na concentração de 100 mcg/mL.

Metabolismo e Eliminação: o clopidogrel é submetido a uma rápida hidrólise *in vitro* e *in vivo* formando seu derivado do ácido carboxílico. No plasma e na urina, o glicuronídeo deste derivado do ácido carboxílico também é observado.

Populações especiais

Pacientes geriátricos: as concentrações plasmáticas do principal metabólito circulante são significativamente maiores nos idosos (> 75 anos) em comparação com a de voluntários jovens e saudáveis. Entretanto, estas concentrações mais elevadas não foram associadas a diferenças na agregação plaquetária e no tempo de sangramento. Não é necessário ajuste na dose de pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal: após doses repetidas de 75 mg diários de bissulfato de clopidogrel, os níveis plasmáticos do principal metabólito circulante foram menores em pacientes com insuficiência renal severa ("clearance" de creatinina de 5 a 15 mL/min) em comparação a pacientes com insuficiência renal moderada ("clearance" de creatinina de 30 a 60 mL/min) ou com indivíduos normais. Embora a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP tenha sido menor (25%) do que aquela observada em voluntários saudáveis, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de indivíduos saudáveis que receberam 75 mg de bissulfato de clopidogrel por dia. Além disso, todos os pacientes tiveram uma boa tolerância clínica.

Sexo: não foram observadas diferenças significativas nos níveis plasmáticos dos principais metabólitos circulantes entre homens e mulheres. Em um pequeno estudo comparativo entre homens e mulheres, observou-se, nestas últimas, uma menor inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP, não havendo, entretanto, diferenças no prolongamento do tempo de sangramento. Em um grande estudo clínico controlado (clopidogrel versus ácido acetilsalicílico em pacientes sob risco de eventos isquêmicos, CAPRIE) a incidência de eventos isquêmicos, eventos adversos e parâmetros clínicos laboratoriais anormais foi semelhante entre homens e mulheres.

Raça: as diferenças farmacocinéticas em função da raça não foram estudadas.

Estudos clínicos

A segurança e a eficácia de clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos vasculares foram avaliadas através de dois estudos duplos-cegos: o estudo CAPRIE, uma comparação do bissulfato de clopidogrel com aspirina, e o estudo CURE, uma comparação do bissulfato de clopidogrel com placebo, ambos administrados em combinação com o ácido acetilsalicílico e outra terapia padrão. O estudo CAPRIE incluiu 19.185 pacientes com aterosclerose estabelecida ou histórico de aterosclerose manifestada por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica.

Os pacientes foram randomizados para o grupo de clopidogrel na dose de 75 mg/dia ou ácido acetilsalicílico na dose de 325 mg/dia e foram acompanhados por 1 a 3 anos. O clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos eventos isquêmicos (combinação da ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou morte vascular), quando comparado ao ácido acetilsalicílico: 939 eventos com clopidogrel e 1.020 com ácido acetilsalicílico, com 8,7% de redução do risco relativo, na análise de intenção de tratamento (p=0,043) e 9,4% na análise durante o tratamento (p=0,046). Durante o curso do estudo foi observado uma tendência favorável quanto ao efeito do clopidogrel na redução do número de pacientes que sofreram infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte vascular quando cada um deles foi considerado separadamente. A maior redução foi no número de pacientes com infarto

do miocárdio fatal ou não fatal (redução do risco relativo de 19,2%).

O estudo CURE incluiu 12.562 pacientes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio sem onda Q) apresentando quadro de dor precordial ou sintomas consistentes com isquemia dentro das 24 horas. Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas pelo menos duas vezes acima do limite normal. Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de 300 mg em dose de ataque seguido de dose diária de 75 mg) ou placebo e foram acompanhados por um ano. Os pacientes também receberam ácido acetilsalicílico (em dose única diária de 75 mg a 325 mg) e outra terapia padrão, como, por exemplo, heparina. O uso de inibidores GPIIb/IIIa não foram permitidos por 3 dias anteriores a randomização. Ao final de 12 meses, o número de pacientes que apresentou desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico) foi de 582 (9,3%) no grupo tratado com bissulfato de clopidogrel e 719 no grupo placebo (11,41%) com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com bissulfato de clopidogrel (p=0,00009). No grupo tratado com bissulfato de clopidogrel, cada componente dos dois desfechos primários ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

INDICAÇÕES

O bissulfato de clopidogrel está indicado para a redução dos eventos ateroscleróticos (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte vascular) em pacientes com aterosclerose documentada por AVC ou IAM recentes ou doença arterial periférica estabelecida.

Síndrome Coronária Aguda:

Nos pacientes com Síndrome Coronária Aguda (Angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos a intervenção Coronária Percutânea (com ou sem colocação de Stent), bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC isquêmico ou isquemia refratária.

CONTRA-INDICAÇÕES

O bissulfato de clopidogrel está contra-indicado nas seguintes condições:
- hipersensibilidade à substância ou a qualquer dos componentes do produto;
- sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gerais

Como com qualquer outro agente anti-plaquetário, bissulfato de clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas. Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito anti-plaquetário, bissulfato de clopidogrel deve ser descontinuado 7 dias antes da cirurgia.

O bissulfato de clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tenham lesões com propensão a sangramentos (particularmente gastrintestinais e intra-oculares). Drogas que possam induzir a tais lesões (como o ácido acetilsalicílico e outras drogas antiinflamatórias não esteroidais) devem ser usadas com cautela nos pacientes em uso de bissulfato de clopidogrel.

A experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, o clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

A experiência é limitada em pacientes com doença hepática grave que possam apresentar diátese hemorrágica. O bissulfato de clopidogrel deve ser utilizado com cautela nesta população.

Carcinogênese, Mutagênese e Alteração da Fertilidade

Não houve evidências de efeitos carcinogênicos quando o clopidogrel foi administrado durante 78 semanas a camundongos e durante 104 semanas a ratos com doses de até 77 mg/kg por dia (o que representa uma exposição plasmática superior a 25 vezes a dose diária humana recomendada de





75 mg). O clopidogrel foi testado em estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e não apresentou genotoxicidade. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com doses orais de clopidogrel de até 400 mg/kg por dia e de teratogenicidade em ratos (com doses de até 500 mg/kg/dia) e coelhos (com doses de até 300 mg/kg/dia). Quando administrado a ratas lactantes, clopidogrel causou um leve retardamento no desenvolvimento da prole. Estudos específicos de farmacocinética, realizados com clopidogrel radiomarcado demonstraram que o composto de origem e seus metabólitos são excretados no leite. Conseqüentemente, um efeito direto (toxicidade leve), ou um efeito indireto (baixa palatabilidade), não pode ser excluído.

Gravidez

Gravidez/categoria B - estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos com doses de até 500 mg/kg/dia e 300 mg/kg/dia, não revelaram evidências de prejuízo da fertilidade ou fetotoxicidade em virtude do clopidogrel. Não há, no entanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Visto que os estudos de reprodução animal não são sempre predizentes da resposta humana, bissulfato de clopidogrel deve ser usado durante a gravidez somente quando claramente necessário.

Lactação

Os estudos realizados com ratos demonstraram que clopidogrel e/ou seus metabólitos são excretados no leite. Desconhece-se se esta droga é excretada no leite materno. Visto que muitos fármacos são excretados no leite materno, e devido ao risco potencial de reações adversas sérias no lactente, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar a droga, considerando-se a importância desta para a mãe.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas

Não foi observada qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração de bissulfato de clopidogrel.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos realizados com o objetivo de se detectar possíveis interações medicamentosas produziram os seguintes resultados:

- **ácido acetilsalicílico:** o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP, mediada pelo clopidogrel, porém o clopidogrel potencializou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária induzida pelo colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes por dia, durante um dia, não aumentou significativamente o prolongamento do tempo de sangramento induzido pelo bissulfato de clopidogrel. A segurança da administração crônica concomitante de ácido acetilsalicílico e bissulfato de clopidogrel não foi estabelecida (ver **Precauções e Advertências**).

- **heparina:** em um estudo clínico com voluntários sadios usando bissulfato de clopidogrel, não houve necessidade de se alterar a dose de heparina. O bissulfato de clopidogrel não alterou o efeito da heparina sobre o tempo de coagulação. A co-administração de heparina não alterou o efeito inibidor de bissulfato de clopidogrel na agregação plaquetária. A segurança desta associação não foi estabelecida, portanto, o uso concomitante deve ser realizado com cautela.

- **trombolíticos:** a segurança da administração concomitante de clopidogrel, rt-pa e heparina foi estudada em pacientes com histórico de infarto de miocárdio recente. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar àquela observada quando foi administrado concomitantemente rt-pa e heparina com ácido acetilsalicílico. A segurança da co-administração de clopidogrel e agentes trombolíticos não foi estabelecida e, portanto, deve ser realizada com cautela.

- **varfarina:** a segurança da co-administração de bissulfato de clopidogrel com varfarina não foi estabelecida.

Conseqüentemente, a administração concomitante destes dois agentes deve ser realizada com cautela (ver **Precauções e Advertências - gerais**).

- **anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's):** em voluntários sadios, recebendo naproxeno, a administração concomitante de bissulfato de clopidogrel foi associada ao aumento de sangramento oculto gastrointestinal. No entanto, devido a ausência de estudos de interação com outros AINE's, não está claro no momento, se há um aumento do risco de hemorragia gastrointestinal com todos os AINE's. AINE's e bissulfato de clopidogrel devem ser co-administrados com cautela.

- **outras terapias concomitantes:** um número de outros estudos clínicos foi conduzido com clopidogrel e outras medicações concomitantemente de modo a investigar o potencial de interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Não foi observada alteração farmacodinâmica significativa quando da administração concomitante de bissulfato de clopidogrel e atenolol ou nifedipino, assim como atenolol e nifedipino simultaneamente. A atividade farmacodinâmica de bissulfato de clopidogrel não foi significativamente influenciada pela co-administração de fenobarbital, cimetidina ou estrogênio. A farmacocinética da digoxina ou da teofilina não foi alterada pela administração concomitante de bissulfato de clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a absorção de clopidogrel.

Dados de estudos em microssomas hepáticos de seres humanos indicaram que o clopidogrel pode inibir a atividade das enzimas do citocromo P450 (2C9). Conseqüentemente, isto pode potencialmente levar a um aumento nos níveis plasmáticos de drogas como fenitoína, tolbutamida, torsemida, tamoxifeno, fluvastatina, e muitos agentes anti-inflamatórios não esteroidais, que são metabolizados pelo CYP2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamina podem ser co-administradas com clopidogrel de forma segura.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos no estudo CAPRIE receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio, agentes redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos, antiepiléticos e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

A segurança de bissulfato de clopidogrel foi avaliada em mais de 11.300 pacientes, dos quais mais de 7.000 pacientes foram tratados por um ano ou mais. O clopidogrel na dose de 75 mg/dia foi bem tolerado em comparação ao ácido acetilsalicílico na dose de 325 mg/dia em um vasto estudo clínico controlado (CAPRIE). A tolerabilidade do bissulfato de clopidogrel foi similar à do ácido acetilsalicílico independentemente da idade, sexo e raça. Os eventos adversos clinicamente importantes observados durante o estudo CAPRIE estão descritos a seguir:

Hemorragicos: a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel como com ácido acetilsalicílico foi de 9,3%. A incidência em casos graves foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o ácido acetilsalicílico. Em pacientes que receberam bissulfato de clopidogrel durante o estudo CAPRIE, as hemorragias gastrointestinais ocorreram a uma taxa de 2,0%. Nos pacientes que receberam ácido acetilsalicílico, a taxa correspondente foi 2,7%. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação àquele que recebeu ácido acetilsalicílico (7,3% versus 6,5%). No entanto, a incidência de efeitos adversos graves foi similar para ambos os grupos



de tratamento (0,6% versus 0,4%). Os efeitos adversos mais freqüentemente relatados em ambos os grupos de tratamento foram púrpura/equimoses e epistaxe (hemorragia nasal). Outros efeitos adversos menos freqüentemente relatados foram hematoma, hematuria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com bissulfato de clopidogrel comparada a 0,5% com o ácido acetilsalicílico.

Hematológicos: neutropenia severa (< 0,450 g/L) foi observada em quatro pacientes com bissulfato de clopidogrel (0,04%) e em dois com o ácido acetilsalicílico (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam bissulfato de clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam ácido acetilsalicílico tiveram contagem de neutrófilos igual a zero. Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com bissulfato de clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de bissulfato de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção. Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica. A incidência de trombocitopenia grave (< 80 g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com ácido acetilsalicílico. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária ≤ 30 g/L.

Gastrointestinais: de modo geral, a incidência de eventos gastrointestinais (por exemplo, dor abdominal, dispepsia, gastrite e constipação) em pacientes que receberam clopidogrel foi de 27,1% em comparação aos 29,8% dos que fizeram uso de ácido acetilsalicílico. Os eventos adversos mais freqüentemente relatados em ambos os grupos de tratamento foram dor abdominal, dispepsia, diarreia e náusea. Outros menos frequentes foram constipação e vômitos. A incidência de úlcera péptica, gástrica ou duodenal foi de 0,7% para o clopidogrel e 1,2% para o ácido acetilsalicílico. Casos de diarreia foram descritos com uma frequência significativamente mais alta (4,5%) no grupo de clopidogrel em comparação com 3,4% no grupo do ácido acetilsalicílico. A incidência de diarreia severa foi similar em ambos os grupos de tratamento (bissulfato de clopidogrel = 0,2% e ácido acetilsalicílico = 0,1%).

Erupções da pele e outros distúrbios cutâneos: a incidência de distúrbios da pele e anexos em pacientes que receberam bissulfato de clopidogrel foi de 15,8%. A taxa correspondente nos pacientes que receberam ácido acetilsalicílico foi de 13,1%. Entretanto, a incidência de casos severos foi similar nos dois grupos de tratamento (clopidogrel = 0,7%; ácido acetilsalicílico = 0,5%). Significativamente houve mais pacientes com erupções cutâneas no grupo tratado com clopidogrel (4,2%) em comparação com aquele tratado com ácido acetilsalicílico (3,5%). Houve também, de forma significativa mais pacientes apresentando prurido no grupo de clopidogrel (3,3%), que no grupo de ácido acetilsalicílico (1,6%).

Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: a incidência global dos transtornos do sistema nervoso central e periférico foi significativamente menor entre os pacientes de clopidogrel (22,3%) em comparação com aqueles de ácido acetilsalicílico (23,8%). Os eventos mais freqüentemente relatados foram cefaléia, tonturas, vertigem e parestesia.

Distúrbios hepáticos e biliares: a incidência global de distúrbios hepáticos e biliares foi similar entre os pacientes tratados com clopidogrel (3,5%) e ácido acetilsalicílico (3,4%). Os eventos mais frequentes foram elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia.

Experiência de pós-comercialização: a experiência de pós-comercialização confirma o perfil de segurança definido durante o desenvolvimento clínico do produto. Foram descritas reações de hipersensibilidade que incluem principalmente reações cutâneas (erupções



maculopapular ou eritematosas, urticária) e/ou prurido. Foram observados, muito raramente, casos de broncoespasmo, angioedema ou reações anafiláticas. Como parte da experiência de pós-comercialização também foram descritos de forma rara, casos de Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). A PTT não foi observada nos estudos clínicos que envolveram mais de 11.300 pacientes que receberam bissulfato de clopidogrel (incluindo mais de 7.000 pacientes tratados por um ano ou mais).

POSOLOGIA

A dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg uma vez ao dia (um comprimido ao dia) concomitante ou não às refeições. Nas situações de infarto agudo do miocárdio e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda

Para pacientes com Síndrome Coronária Aguda (angina instável ou infarto do miocárdio sem presença de onda Q), o bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose única de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com bissulfato de clopidogrel. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com Síndrome Coronária Aguda, também recebeu heparina agudamente (ver estudo clínico). O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

SUPERDOSAGEM

Um caso de superdosagem deliberada com o bissulfato de clopidogrel foi relatado neste amplo estudo clínico controlado. Uma mulher de 34 anos ingeriu uma dose única de 1.050 mg de bissulfato de clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). Não houve eventos adversos associados. Não foi instituída qualquer terapia especial e a paciente recuperou-se sem apresentar sequelas. Nenhum evento adverso foi relatado após administração oral em dose única de 600 mg (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg) de bissulfato de clopidogrel em voluntários sadios. O tempo de sangramento foi prolongado por um fator de 1,7, o qual é similar àquele tipicamente observado com a dose terapêutica de 75 mg de bissulfato de clopidogrel por dia. Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do "tempo de sangramento", a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel.

PACIENTES IDOSOS

Nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve a moderada (ver **Informações Técnicas: Populações especiais**).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui - CRF-SP nº 5.115
MS - 1.0181.0552

Medley.

Medley S.A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira

S.I.M.
Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br