

BULA BISSULFATO DE CLOPIDOGREL DIMENSÕES: 200 x 300 mm - ABERTA
Arquivo: 46031631 BU CLOPIDOGREL.indd Plataforma: PC - Software: InDesign CS Cod. Sandoz: 46031631 Cod. Ean: Ident code: Pharmacode: 998 Prova nº: 02 - Data: 15.04.2010 Finalização: 30.04.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores ■ Pantone Black

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL
- Ref.: 46029560
- BRCM 2009-12-09-085335-
Fabricação: CAM

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 08/04/2010

bissulfato de clopidogrel SANDOZ

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

bissulfato de clopidogrel 75 mg. Embalagem contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 75 mg contém:

bissulfato de clopidogrel 97,875 mg
(equivalente a 75 mg de clopidogrel)
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido
(manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, óleo vegetal hidrogenado, Opadry)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **bissulfato de clopidogrel** é um inibidor da 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 eventos citados.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O **bissulfato de clopidogrel** age no sangue evitando que ocorra a formação de trombos (coágulos). Por isso 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.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **bissulfato de clopidogrel** está contra-indicado em pacientes com alergia ao 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 o 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. Apenas o médico pode decidir sobre o uso de **bissulfato de clopidogrel** durante a gravidez e lactação. Assim, informe imediatamente ao médico se houver suspeita de gravidez, durante ou após o uso da medicação. Informar também ao médico se estiver amamentando.

"Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis".
"Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento".

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **bissulfato de clopidogrel** pode ser tomado junto às refeições ou fora delas.
"Para dosagem: vide o item POSOLOGIA em INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE".

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento".

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico".
"Este medicamento não deve ser partido ou mastigado".

Os comprimidos de **bissulfato de clopidogrel** são de coloração rosada em formato redondo.
"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. A data de fabricação e o prazo de validade estão impressos na embalagem externa do produto".

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Informe ao seu médico sobre 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 da pele e hemorragia.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Nenhum evento adverso foi relatado após administração oral em dose única de 600 mg (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg) de clopidogrel em voluntários saudáveis. 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 por dia.

"Em caso de superdose procure um centro de controle de intoxicação ou socorro médico".

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (15 - 30°C) e seco.

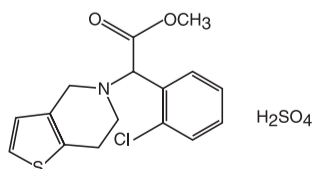
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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. 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.

O **bissulfato de clopidogrel** é um pó de cor branca a levemente amarelada. Possui uma rotação óptica específica em torno de + 56°. A fórmula empírica do **bissulfato de clopidogrel** é C₁₆H₁₆ClNO₂S₂ e o seu peso molecular é 419,9. A fórmula estrutural é a seguinte:



O comprimido contém 97,875 mg de **bissulfato de clopidogrel**, correspondendo a 75 mg de clopidogrel base.

Farmacodinâmica

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 retomam gradualmente aos valores basais após 5 dias, em geral.

Farmacocinética

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 3mg/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 o 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 **bissulfato 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 **bissulfato de 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 Cmax 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 **bissulfato de 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 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 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 (**bissulfato de clopidogrel** Vs. 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 eficácia de **bissulfato de clopidogrel** na prevenção de eventos isquêmicos vasculares foi avaliada através de dois estudos duplos cegos: o estudo CAPRIE, uma comparação de comprimidos de **bissulfato de clopidogrel** com aspirina e o estudo CURE, uma comparação de comprimidos de **bissulfato de clopidogrel** com placebo, ambos administrados em combinação com 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 **bissulfato de clopidogrel** na dose de 75 mg/dia ou de 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 **bissulfato de clopidogrel** e 1020 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 **bissulfato de 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 apresentaram 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=0,0009). No grupo tratado com **bissulfato de clopidogrel**, cada componente dos dois desfechos primários ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

Sandoz do Brasil
Rodovia Celso Garcia Cid
(PR-445), Km 87 - Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

BULA BISSULFATO DE CLOPIDOGREL
DIMENSÕES: 200 x 300 mm - ABERTA

Arquivo: 46031631 BU CLOPIDOGREL.indd
Plataforma: PC - Software: InDesign CS
Cod. Sandoz: 46031631
Cod. Ean:
Ident code:
Pharmacode: 998
Prova nº: 02 - Data: 15.04.2010
Finalização: 30.04.2010

Nº de Cores: 1 x 1 cores
■ Pantone Black

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL

- Ref.: 46029560
- BRCM 2009-12-09-085335-
Fabricação CAM

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 08/04/2010

806

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 à intervenção Coronária Percutânea (com ou sem colocação de Stent), 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 um dos componentes do produto. Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (15 - 30°C) e seco.

POSOLOGIA

A dose recomendada 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), **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.

ADVERTÊNCIAS

Como com qualquer outro agente anti-plaquetário, o **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, o **bissulfato de clopidogrel** deve ser descontinuado 7 dias antes da cirurgia.

O 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 anti-inflamatórias não esteroidais) devem ser usadas com cautela nos pacientes em uso de **bissulfato de clopidogrel**.

A experiência com **bissulfato de clopidogrel** é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, o **bissulfato de 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 71 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 **bissulfato 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, o 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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Idosos

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.

Gravidez

Gravidez / categoria B - Estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos com doses de até 500 mg/kg/dia e 300 mg/kg por 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 predizíveis da resposta humana, **bissulfato de clopidogrel** deve ser usado durante a gravidez somente quando claramente necessário.

Lactação

Os estudos realizados com ratos demonstraram que o 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 ou operar máquinas

Não foi observado qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração **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 reproduziram 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 clopidogrel. A segurança da administração crônica, concomitante, de ácido acetilsalicílico e **bissulfato de clopidogrel** não foi estabelecida.

Heparina: em um estudo clínico com voluntários saudáveis usando **bissulfato de clopidogrel**, não houve necessidade de se alterar a dose de heparina. O clopidogrel não alterou o efeito da heparina sobre o tempo de coagulação. A co-administração de heparina não alterou o efeito inibidor do 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 **bissulfato de clopidogrel**, r-tpa e heparina foi estudada em pacientes com histórico de infarto do miocárdio recente. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar aquela observada quando foi administrado concomitantemente r-tpa e heparina com ácido acetilsalicílico. A segurança da co-administração de **bissulfato 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.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's): em voluntários saudáveis, recebendo naproxeno, a administração

concomitante de **bissulfato de clopidogrel** foi associada ao aumento de sangramento oculto gastrintestinal. 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 gastrintestinal 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 foram conduzidos 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 nifedipina, assim como atenolol e nifedipina simultaneamente. A atividade farmacodinâmica do clopidogrel não foi significativamente influenciada pela co-administração de fenobarbital, cimetidina ou estrogênio. A farmacocinética da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante de **bissulfato de clopidogrel**. Os antiácidos não alteraram a absorção do clopidogrel.

Dados de estudos em microsomas hepáticos de seres humanos indicaram que o clopidogrel pode inibir a atividade das enzimas do citocromo P450 (CYP2C9). Conseqüentemente, isto pode potencialmente levar a um aumento nos níveis plasmáticos de drogas como fenitoína, tolbutamina, 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-administrados 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, anti-diabéticos, anti-epiléticos e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 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:

Hemorragias: 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 gastrintestinais 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 **bissulfato de clopidogrel** em comparação aquele que recebeu ácido acetilsalicílico (7,3% Vs. 6,5%). No entanto, a incidência de efeitos adversos graves foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% Vs. 0,4%). Os efeitos adversos mais freqüentemente relatados em ambos os grupos de tratamento foram: purpura/equimoses e epistaxe (hemorragia nasal). Outros efeitos adversos menos freqüentemente relatados foram hematoma, hemalúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com 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 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 **bissulfato de clopidogrel** ocorreu um caso de anemia aplásica. A incidência de trombocitopenia grave (< 80 g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com **bissulfato de clopidogrel** e 0,1% para o grupo com ácido acetilsalicílico. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária ≤ 30 g/L.

Gastrintestinais: de modo geral, a incidência de eventos gastrintestinais (por exemplo, dor abdominal, dispêpsia, gastrite e constipação) em pacientes que receberam **bissulfato de 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, dispêpsia, diarreia e náusea. Outros menos freqüentes foram constipação e vômitos. A incidência de úlcera péptica gástrica ou duodenal foi de 0,7% para o **bissulfato de clopidogrel** e 1,2% para o ácido acetilsalicílico. Casos de diarreia foram descritos com uma freqüência 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 (**bissulfato de clopidogrel** = 0,7%; ácido acetilsalicílico = 0,5%). Significativamente houve mais pacientes com erupções cutâneas no grupo tratado com **bissulfato de 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 **bissulfato 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 **bissulfato 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 **bissulfato de clopidogrel** (3,5%) e ácido acetilsalicílico (3,4%). Os eventos mais freqüentes 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 Purpura 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).

SUPERDOSE

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 clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). Não houve eventos adversos associados. Não foi instituído qualquer terapia especial e a paciente recuperou-se sem apresentar seqüelas. Nenhum evento adverso foi relatado após administração oral em dose única de 600 mg (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg) de clopidogrel em voluntários saudáveis. 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 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.

"Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento".

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. M.S.: 1.0047.0424

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha

CRF-PR nº 16.006

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87 - Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

806