

bissulfato de clopidogrel
Accord Farmacêutica Ltda
Comprimidos revestidos
75 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**bissulfato de clopidogrel**

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 75 mg: cartuchos com 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

bissulfato de clopidogrel 97,875 mg*

*(equivalente a 75mg de clopidogrel)

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Contém: lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, óleo de rícino hidrogenado, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e óxido férrico vermelho.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O bissulfato de clopidogrel é indicado para a prevenção secundária dos eventos aterotrombóticos [infarto agudo do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular] em pacientes adultos que apresentaram IM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.

Síndrome coronária aguda: nos pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (com ou sem colocação de stent), o bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM ou AVC, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia refratária.

Para os pacientes com IM com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do desfecho combinado de morte, reinfarto ou AVC.

O bissulfato de clopidogrel 75 mg é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em:

Fibrilação atrial

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Em pacientes com fibrilação atrial (FA) que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. risco específico de hemorragia, avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional) ou que o uso de AVK é inapropriado], o bissulfato de clopidogrel é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). O bissulfato de clopidogrel em combinação com AAS demonstrou reduzir a taxa do desfecho combinado de AVC, infarto do miocárdio (IM), embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central, ou morte vascular, basicamente devida à redução de AVC (vide “Resultados de Eficácia”).

Em pacientes com fibrilação atrial com risco aumentado para eventos vasculares, que podem fazer uso de terapia com AVK, estes demonstraram ter um benefício clínico melhor que o AAS isoladamente ou em combinação com clopidogrel na redução de AVC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de clopidogrel é derivada de cinco estudos duplo-cegos envolvendo mais de 88.000 pacientes: o estudo CAPRIE [clopidogrel vs ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com risco de eventos isquêmicos], uma comparação de clopidogrel com AAS, e o estudo CURE (clopidogrel na angina instável para prevenir eventos isquêmicos recorrentes), o CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como terapia de reperfusão adjuntivo-trombólise no IM) e os estudos COMMIT/CCS-2 (estudo de clopidogrel e metoprolol no IM/segundo estudo cardíaco chinês) e o estudo ACTIVE-A (estudo do clopidogrel com irbesartana na prevenção de eventos vasculares na fibrilação atrial) comparando clopidogrel com placebo, ambos administrados em associação com AAS e outra terapia padrão.

Infarto do Miocárdio (IM) Recente, Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Doença Arterial Periférica (DAP) Estabelecida

O estudo CAPRIE (CAPRIE Steering Committee, 1996) incluiu 19.185 pacientes e comparou clopidogrel (75 mg/dia) com AAS (325 mg/dia). Os pacientes randomizados apresentavam: 1) IM recente (até 35 dias), 2) AVC isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou 3) DAP estabelecida. Os pacientes receberam tratamento randomizado por, em média, 1,6 anos (máximo de 3 anos).

O resultado primário do estudo foi o tempo para primeira ocorrência de novo AVC isquêmico (fatal ou não), novo IM (fatal ou não) ou outro óbito vascular. Os óbitos não facilmente atribuídos a causas não vasculares foram todos classificados como vasculares.

Os resultados demonstraram que o clopidogrel foi associado com uma menor incidência de eventos de qualquer natureza.

Embora o estudo CAPRIE não tenha sido desenhado para avaliar o benefício relativo do clopidogrel sobre o AAS no subgrupo de pacientes individuais, o benefício pareceu ser maior nos pacientes que foram incluídos devido à doença vascular periférica (especialmente àqueles que também tinham histórico de IM) e menor em pacientes com AVC. Nos pacientes que foram incluídos no estudo apenas com base no IM, o clopidogrel não foi numericamente superior ao AAS.

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

O estudo CURE (The CURE Trial Investigators, 2001) incluiu 12.562 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM 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 ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de ataque de 300 mg seguido de dose diária de 75 mg) ou placebo, e foram acompanhados por até um ano. Os pacientes também receberam AAS (em dose única diária de 75 mg a 325 mg) e outra terapia padrão, como por exemplo heparina. No estudo CURE, 823 pacientes (6,6%) receberam concomitantemente antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa. As heparinas foram administradas em mais de 90% dos pacientes e a taxa relativa de sangramento entre clopidogrel + AAS e AAS em monoterapia não foi significativamente afetada pela terapia concomitante com heparina.

A porcentagem de pacientes que apresentou o desfecho primário (óbito cardiovascular, IM ou AVC isquêmico), foi 9,3% no grupo tratado com clopidogrel e 11,41% no grupo placebo, com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

Ao final de 12 meses, 16,54% dos pacientes apresentaram os desfechos coprimários (óbito cardiovascular, IM, AVC, isquemia refratária) no grupo tratado com clopidogrel e 18,83% no grupo tratado com placebo, uma redução de 14% no risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

No grupo tratado com clopidogrel, cada componente dos dois desfechos primários ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

O benefício de clopidogrel foi mantido no decorrer do estudo (até 12 meses).

No estudo CURE, o uso de clopidogrel foi associado com uma menor incidência de óbito cardiovascular, IM ou AVC em populações de pacientes com características diferentes. Os benefícios associados com clopidogrel foram independentes do uso de outras terapias cardiovasculares agudas, ou em longo prazo.

Nos pacientes que tiveram IM com elevação do segmento ST, a segurança e eficácia de clopidogrel foi avaliada em dois estudos: CLARITY (Sabatine MS et al, 2005) e COMMIT (COMMIT collaborative group, 2005).

O estudo CLARITY incluiu 3.491 pacientes com IM com elevação de ST com início a menos de 12 horas e com tratamento trombolítico planejado. Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguido de 75 mg/dia) ou placebo até angiografia, alta ou Dia 8. Os pacientes também receberam AAS (dose de ataque de 150 a 325 mg seguido de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina por 48 horas. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias.

O desfecho primário foi um desfecho composto de oclusão da artéria relacionada ao infarto (ARI) no angiograma pré-alta (definido como grau de fluxo TIMI 0 ou 1), óbito ou IM recorrente no momento do início da angiografia coronária.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário foi 15,0% no grupo tratado com clopidogrel e 21,7% no grupo recebendo placebo, mas a maioria dos eventos relacionou-se ao desfecho substituto de reperfusão de vaso.

O estudo COMMIT incluiu 45.852 pacientes com sintomas suspeitos de IM há menos de 24 horas, com anormalidades no ECG (isto é, elevação ST, depressão ST, bloqueio do ramo esquerdo). Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (75 mg/dia) ou placebo, em combinação com AAS (162 mg/dia), por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que acontecer primeiro.

Os desfechos coprimários foram óbito por qualquer causa e a primeira ocorrência de reinfarto, AVC ou óbito.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

O clopidogrel reduziu significativamente o risco relativo de óbito por qualquer causa em 7% e o risco relativo da combinação de reinfarto, AVC ou óbito em 9%.

O efeito do clopidogrel não diferiu significativamente nos vários subgrupos pré-especificados. Além disso, o efeito foi similar em subgrupos não pré-especificados incluindo aqueles baseados na localização do infarto, classe Killip ou histórico de IM anterior. Este tipo de análise de subgrupo deve ser interpretado muito cuidadosamente.

Descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda (SCA)

A mudança de um inibidor do receptor P2Y12 mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina após a fase aguda da SCA foi avaliada em dois estudos randomizados patrocinados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL-SCA - com dados de resultados clínicos.

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores P2Y12 mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em seus estudos principais, está relacionado a uma redução significativa dos eventos isquêmicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de stent, infarto do miocárdio e revascularização urgente). Embora o benefício isquêmico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, uma maior redução na recorrência isquêmica pós-SCA foi observada durante os dias iniciais após o início do tratamento. Em contraste, as análises post-hoc demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de sangramento com os inibidores P2Y12 mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL-ACS foram projetados para estudar como mitigar os eventos de sangramento, mantendo a eficácia.

TOPIC (tempo de inibição de plaquetas após a Síndrome Coronária Aguda)

Este estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu pacientes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Pacientes utilizando aspirina e um bloqueador P2Y12 mais potente e sem eventos adversos em um mês foram designados a trocar a dose fixa de aspirina por clopidogrel (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda) ou a continuação de seu esquema medicamentoso (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado).

No total, 645 dos 646 pacientes com STEMI (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) ou NSTEMI (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou angina instável foram analisados (descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda (n = 322); descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado (n = 323)). Foi realizado acompanhamento por 1 ano com 316 pacientes (98,1%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda, e 318 pacientes (98,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado. A mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

O desfecho primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e BARC (Bleeding Academic Research Consortium) sangramento ≥ 2 em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 pacientes (13,4%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda e em 85 pacientes (26,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado (p <0,01). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente causada por menos eventos de sangramento, sem diferença relatada em desfechos isquêmicos (p = 0,36), enquanto BARC sangramento ≥ 2 ocorreu com menos frequência no grupo com

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

desescalamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda (4,0%) versus 14,9% no grupo desescalamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Os eventos de sangramento definidos como todos os BARC ocorreram em 30 pacientes (9,3%) no grupo desescalamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda e em 76 pacientes (23,5%) no grupo desescalamento de agentes inibidores P2Y12 na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (testando a capacidade de resposta à inibição plaquetária no tratamento antiplaquetário crônico na Síndrome Coronária Aguda)

O estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu 2.610 pacientes com SCA positivos para biomarcadores após Intervenção Coronária Percutânea (ICP) bem-sucedida. Os pacientes foram randomizados para receber prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-14) ($n = 1309$), ou prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-7), em seguida, de-escalated para clopidogrel 75 mg/dia (Dias 8-14) ($n = 1309$), em combinação com AAS (< 100 mg/dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária. Os pacientes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

Os pacientes não escalados foram submetidos a testes de alta reatividade plaquetária (ARP). Se as unidades $ARP \geq 46$, os pacientes foram escalados de volta para prasugrel 5 ou 10 mg/dia por 11,5 meses; se $ARP < 46$

4 unidades, os pacientes continuaram com clopidogrel 75 mg/dia por 11,5 meses. Portanto, o braço de reescalamento apresentava pacientes com prasugrel (40%) ou clopidogrel (60%). Todos os pacientes continuaram com aspirina e foram acompanhados por um ano.

O desfecho primário foi a incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e grau de sangramento $BARC \geq 2$ no mês 12. O estudo atingiu seu desfecho primário de mostrar não-inferioridade - 95 pacientes (7%) no grupo de desescalamento guiado e 118 pacientes (9%) no grupo controle (p não inferioridade = 0,0004) tiveram um evento. O desescalamento guiado não resultou em aumento do risco combinado de eventos isquêmicos (2,5% no grupo de desescalamento versus 3,2% no grupo controle; p não inferioridade = 0,0115), nem no desfecho secundário principal do sangramento $BARC \geq 2$ ((5%) no grupo de desescalamento versus 6% no grupo controle ($p = 0,23$)). A incidência cumulativa de todos os eventos de sangramento (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo desescalamento guiado versus 11% (137 eventos) no grupo controle ($p = 0,14$).

Fibrilação atrial

Os estudos ACTIVE-W (Connolly SJ et al, 2006) e ACTIVE-A (Connolly SJ et al, 2009) ensaios separados do programa ACTIVE, incluíram pacientes com fibrilação atrial (FA) com pelo menos um fator de risco associado para eventos vasculares. Baseado nos critérios de inclusão, os médicos incluíram pacientes no ACTIVE-W se eles fossem candidatos à terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) (como a varfarina). O estudo ACTIVEA incluiu pacientes que não podiam receber terapia com AVK por não estarem aptos ou por recusa em receber o tratamento.

O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento com AVK foi mais efetivo que com clopidogrel e AAS.

O estudo ACTIVE-A ($N=7.554$) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS ($N=3.772$) a placebo + AAS ($N=3.782$).

A dose recomendada para o AAS foi 75 a 100 mg/dia. Os pacientes foram tratados por até 5 anos.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Os pacientes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam fibrilação atrial (FA) documentada, (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade maior ou igual a 75 anos ou idade de 55 a 74 anos e diabetes mellitus necessitando de medicamento, ou IM previamente documentado ou doença arterial coronária documentada; hipertensão sistêmica tratada; acidente vascular cerebral (AVC) anterior, ataque isquêmico transitório (AIT), ou embolia sistêmica fora do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; ou doença vascular periférica documentada. O escore médio CHADS2 foi 2,0 (faixa 0-6).

Setenta e três por cento (73%) dos pacientes inscritos no estudo ACTIVE-A estavam impossibilitados de usar AVK por determinação médica, incapacidade de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional), predisposição a queda ou trauma encefálico ou risco específico de hemorragia; para 26% dos pacientes, a decisão médica foi baseada na recusa dos pacientes em usar AVK.

A população estudada incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi 71 anos, 41,6% dos pacientes tinham ≥ 75 anos. Um total de 23,0% dos pacientes recebeu antiarrítmicos, 52,1% betabloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora 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.

O benefício de clopidogrel + AAS foi notado logo de início e mantido durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de eventos primários foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

A redução no risco de eventos vasculares importantes no grupo tratado com clopidogrel + AAS foi devida principalmente a grande redução na incidência de AVC. Os AVCs ocorreram em 296 (7,8%) pacientes recebendo clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) pacientes recebendo placebo + AAS.

A taxa de AVC isquêmico foi significativamente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS que no grupo placebo + AAS (6,2% vs 9,1%; redução do risco relativo, 32,4%; IC 95%, 20,2% a 42,7%).

O risco de AVC de qualquer gravidade foi reduzido com o uso de clopidogrel + AAS. Além disso, 46 menos AVCs não incapacitantes e 69 menos AVCs incapacitantes ou fatais foram reportados com clopidogrel + AAS em comparação com placebo + AAS.

Houve uma tendência de redução nas taxas de IM no grupo tratado com clopidogrel + AAS (redução do risco relativo, 21,9%; IC 95%, -3% a 40,7%; $p=0,08$). As taxas de embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central e mortes por causas vasculares foram similares entre os dois grupos.

A eficácia do clopidogrel + AAS foi notada logo de início e mantida durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de AVC foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

O clopidogrel + AAS reduziu o número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares. O número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares foi 30.276 para clopidogrel + AAS e 34.813 para placebo + AAS.

O efeito de clopidogrel + AAS para o desfecho primário (isto é, eventos vasculares importantes) e AVC foi consistente em todos os subgrupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study. JAMA 2005; 294(10):1224-1232.

CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-1339.

The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). N Engl J Med 2001; 345(7):494-502.

COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.

Connolly SJ et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation.

Collet JP, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009 Jan;373(9660):309-17.

Sibbing D, Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Apr;30(8):916-22.

Giusti B, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. Am J Cardiol. 2009 Mar;103(6):806-11.

Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009 Jan;360(4):363-75.

Connolly SJ et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–12.

Trenk D, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2008 May;51(20):1925-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y12 e, subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP e, portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Nem todos os pacientes terão inibição plaquetária adequada uma vez que o metabólito ativo é formado pelas enzimas do citocromo P-450, sendo algumas destas enzimas polimórficas ou sujeitas à inibição por outras drogas.

Doses repetidas de 75 mg por dia apresentaram inibição substancial na agregação plaquetária induzida pelo ADP a partir do primeiro dia e esta inibição aumentou progressivamente e atingiu o 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 dentro de 5 dias, em geral.

Farmacocinética

- Absorção:

Após dose oral única e repetida de 75 mg ao dia, o clopidogrel é rapidamente absorvido. O pico médio do nível plasmático de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2 – 2,5 ng/mL após a dose única oral) ocorreu aproximadamente 45 minutos após a ingestão. A absorção é de, pelo menos 50%, baseada com a excreção urinária de metabólitos de clopidogrel.

- Distribuição:

O clopidogrel e o seu principal metabólito circulante (inativo) 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 mg/L.

- Metabolismo:

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P-450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. O metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

O Cmax do metabólito ativo é duas vezes maior após uma única dose de ataque de 300 mg de clopidogrel do que após 4 dias na dose de manutenção de 75 mg. O Cmax ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

- Eliminação:

Após administração oral de clopidogrel marcado com ¹⁴C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75 mg, o clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética:

A CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxoclopidogrel).

Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

metabolismo enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 não são funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis pela maioria dos alelos para função reduzida em metabolizadores lentos brancos (85%) e asiáticos (99%). Os outros alelos associados à ausência ou redução do metabolismo são menos frequentes e incluem, mas não são limitados, CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Um paciente em condição de metabolizador lento irá possuir dois alelos sem função, conforme descrito anteriormente. As frequências divulgadas para os genótipos dos metabolizadores lentos de CYP2C19 são aproximadamente 2% para brancos, 4% para negros e 14% para chineses.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos saudáveis, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento), avaliou a farmacocinética e a resposta antiplaquetária usando 300 mg seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71% comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5 µM) de 24% (24 horas) e 37% (dia 5) quando comparado a IAP de 39% (24 horas) e 58% (dia 5) nos metabolizadores extensivos e 37% (24 horas) e 60% (dia 5) nos metabolizadores intermediários. Quando os metabolizadores lentos receberam a dose de 600 mg/150 mg, a exposição do metabólito ativo foi maior que com a dose de 300 mg/75 mg. Adicionalmente, a IAP foi 32% (24 horas) e 61% (dia 5), os quais foram maiores que em metabolizadores lentos recebendo dose de 300 mg/75 mg, e foram similares ao outro grupo de metabolizadores da CYP2C19 recebendo a dose de 300 mg/75 mg. Uma posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida nos resultados de estudos clínicos.

Em uma metanálise incluindo 6 estudos com 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado de equilíbrio, foi demonstrado que a exposição ao metabólito ativo diminuiu em 28% para metabolizadores intermediários, e 72% para metabolizadores lentos enquanto a inibição da agregação plaquetária (ADP 5 µM) foi reduzida com diferenças na IAP de 5,9% e 21,4%, respectivamente, quando comparada aos metabolizadores extensivos.

A influência do genótipo CYP2C19 nos resultados clínicos em pacientes tratados com clopidogrel não foi avaliada em testes controlados, prospectivos, randomizados. Houve um número de análise retrospectiva, no entanto, para avaliar este efeito em pacientes tratados com clopidogrel para os quais há resultados de genotipagem: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), E ACTIVE-A (n=601), bem como um número de estudos de coorte divulgados.

Em 3 dos estudos de coorte (Collet, Sibbing, Giusti) e TRITON-TIMI 38 o grupo combinado de pacientes com estado metabolizador intermediário ou lento tiveram uma taxa maior de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC) ou trombose de stent comparada aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Simon) e CHARISMA, uma taxa de evento aumentada foi observada somente em metabolizadores lentos quando comparado aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Trenk), CURE, CLARITY e ACTIVE-A, não foi observado taxa de evento aumentado nos estados dos metabolizadores.

Nenhuma destas análises foi adequadamente classificada para detectar diferenças nos resultados nos metabolizadores lentos.

Populações especiais

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A farmacocinética do metabólito ativo de clopidogrel não é conhecida em populações especiais.

- Sexo

Em um pequeno estudo comparativo entre homens e mulheres, observou-se nas mulheres, 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 (CAPRIE), a incidência de desfechos clínicos, outros eventos adversos clínicos e parâmetros clínicos laboratoriais anormais foram semelhantes entre homens e mulheres.

- Pacientes idosos

Em voluntários idosos (≥ 75 anos) comparados com voluntários jovens e saudáveis, não foram encontradas diferenças na agregação plaquetária e no tempo de sangramento. Não é necessário ajuste na dose em pacientes idosos.

- Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis.

- Pacientes com insuficiência hepática

Após doses repetidas de 75 mg diários de bissulfato de clopidogrel por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática severa, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP foi semelhante à observada em indivíduos saudáveis. A média de prolongamento do tempo de sangramento também foi semelhante nos dois grupos.

- Pacientes com insuficiência renal

Após doses diárias repetidas de 75 mg de bissulfato de clopidogrel, em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 mL/min), a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi menor (25%) que aquela observada em voluntários saudáveis, porém, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de indivíduos saudáveis que receberam 75 mg de bissulfato de clopidogrel por dia.

- Etnia

A prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo lento e intermediário de CYP2C19 difere conforme a etnia (vide “Características Farmacológicas - Farmacocinética e Farmacogenética”). Dados limitados da literatura em populações asiáticas estão disponíveis para avaliar a implicação clínica da genotipagem do CYP nos resultados clínicos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- Farmacologia animal

Estudos de farmacologia de segurança não revelaram nenhum efeito relevante no sistema nervoso central, sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e renal.

- Toxicidade aguda

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Em doses muito elevadas (≥ 1.500 mg/kg), uma tolerância gástrica fraca (erosões gástricas e/ou vômitos) de clopidogrel foi relatada em ratos, camundongos e babuínos.

- Toxicidade crônica

Durante estudos pré-clínicos em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados em doses muito altas (mais de 300 vezes a dose terapêutica de 75 mg/dia com base em mg/kg) foram gastrite aguda, erosões gástricas e/ou vômitos. Em doses mais baixas, observou-se aumento no peso do fígado em camundongos, ratos e babuínos associados a aumentos nos níveis plasmáticos de colesterol em ratos e babuínos e uma ligeira hipertrofia do retículo endoplasmático liso em hepatócitos centrilobulares em ratos. Não foram observadas alterações histopatológicas em camundongos ou babuínos. Os achados do fígado foram uma consequência de um efeito nas enzimas metabolizadoras hepáticas observadas em altas doses, um fenômeno geralmente reconhecido como não tendo relevância para humanos que recebem doses terapêuticas mais baixas. Após um ano de tratamento em doses que representam pelo menos 7 vezes (ratos) ou entre 10 ou 23 vezes (babuínos), a exposição observada em humanos que recebem a dose clínica de 75 mg/dia, nenhum destes efeitos foi observado.

- Carcinogenicidade

Não houve evidência de tumorigenicidade quando o clopidogrel foi administrado durante 78 semanas em camundongo e em 104 semanas em ratos com doses de até 100 mg/kg/dia, o que proporcionou exposições ao plasma > 25 vezes a dose diária recomendada em humanos de 75 mg/dia.

- Genotoxicidade

O clopidogrel foi testado em uma gama de estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo e não mostrou atividade genotóxica.

- Teratogenicidade e prejuízo na fertilidade

Verificou-se que clopidogrel não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas e não foi teratogênico em ratos ou coelhos (em doses até 52 vezes a dose humana recomendada em mg/m²). Quando administrado a ratos em lactação, o clopidogrel causou um ligeiro atraso no desenvolvimento da prole. Estudos farmacocinéticos específicos realizados com clopidogrel radiomarcado mostraram que o composto original ou seus metabolitos são excretados no leite. Consequentemente, um efeito direto (ligeira toxicidade), ou um efeito indireto (baixa palatabilidade) não pode ser excluído.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.
- Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Distúrbios hematológicos e sangramento**

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide “Reações

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Adversas”). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas, e em pacientes que estejam sob tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou fortes indutores do CYP2C19.

Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tiveram lesões com propensão a sangrar (particularmente gastrointestinal e intraocular). Os medicamentos que podem induzir lesões gastrointestinais (como ácido acetilsalicílico - AAS e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) devem ser usados com cautela em pacientes tomando clopidogrel.

Os pacientes devem ser avisados que pode demorar mais que o usual para parar o sangramento quando eles tomarem clopidogrel isolado ou em combinação com AAS, e que devem relatar qualquer sangramento incomum (local ou duração) ao médico. Os pacientes devem informar aos médicos e dentistas que eles estão tomando clopidogrel antes que qualquer cirurgia seja marcada e antes de tomar qualquer outro medicamento.

Acidente vascular cerebral recente

Em pacientes com alto risco de eventos isquêmicos recorrentes com ataque isquêmico transitório ou AVC recente, a associação de AAS e clopidogrel evidenciou aumento de sangramentos maiores. Portanto, esta associação deve ser feita com precaução fora de situações clínicas nas quais os benefícios foram comprovados.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

Muito raramente têm sido reportados casos de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) após o uso de clopidogrel, algumas vezes após uma pequena exposição ao clopidogrel. Isto se caracteriza por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, podendo estar associada com sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal requerendo tratamento imediato, incluindo plasmaferese (troca plasmática).

Hemofilia adquirida

Hemofilia adquirida tem sido relatada após o uso de clopidogrel. Em casos confirmados de prolongamento isolado do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) com ou sem sangramento, hemofilia adquirida deve ser considerada. Pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida devem ser monitorados e tratados por especialistas e clopidogrel deve ser descontinuado.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: em pacientes metabolizadores lentos da CYP2C19, clopidogrel nas doses recomendadas forma menos do metabólito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função plaquetária. Os metabolizadores lentos com síndrome coronariana aguda ou submetidos a intervenção coronariana percutânea tratados com clopidogrel nas doses recomendadas

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

podem apresentar maiores taxas de eventos cardiovasculares do que os pacientes com função da CYP2C19 normal (vide “Características Farmacológicas - Farmacocinética e Farmacogenética”).

Espera-se que o uso de drogas que induzam a atividade do CYP2C19 resulte no aumento dos níveis do metabólito ativo do clopidogrel e podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide “Interações Medicamentosas”).

Testes para identificar o genótipo CYP2C19 estão disponíveis; estes testes podem ser usados como uma ajuda na determinação da estratégia terapêutica. Considerar o uso de doses maiores de clopidogrel em pacientes que são conhecidamente metabolizadores lentos da CYP2C19 (vide “Características Farmacológicas – Farmacogenética” e “Posologia e Modo de Usar”).

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas

Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade às tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide “Reações Adversas”). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas, tais como: rash, angioedema, ou reações cruzadas hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.

Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter um maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Aconselha-se monitoramento dos sinais de sensibilidade cruzada em pacientes com alergia conhecida às tienopiridinas.

Populações especiais

Insuficiência renal: a experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

Doença hepática: a experiência é limitada em pacientes com doença hepática severa que possam apresentar diátese hemorrágica. O clopidogrel deve ser utilizado com cautela nesta população.

Pacientes com intolerância à galactose

Em virtude da presença de lactose nos excipientes, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, como deficiência de Lapp lactase ou a má absorção glicose-galactose, não devem utilizar este medicamento.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas

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

Gravidez e lactação

O bissulfato de clopidogrel não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

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 o tratamento com este fármaco, considerando-se a importância deste para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos associados com o risco de hemorragia: existe um risco aumentado de hemorragia devido ao efeito potencial aditivo. A administração concomitante de medicamentos associados ao risco de hemorragia deve ser feita com precaução.

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com IM agudo. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar àquela observada quando trombolíticos e heparina foram administrados concomitantemente com AAS (ácido acetilsalicílico).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: como uma interação farmacodinâmica entre clopidogrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa é possível, a utilização concomitante desses dois produtos deve ser feita com cautela.

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis, o clopidogrel não exigiu modificação da dose de heparina ou alterou o efeito da heparina na coagulação. A coadministração de heparina não teve efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida por clopidogrel. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Anticoagulante oral: devido ao risco aumentado de sangramento a administração concomitante de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela.

Ácido acetilsalicílico: não modificou a inibição mediada por clopidogrel da agregação plaquetária induzida por ADP, mas o clopidogrel potenciou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária induzida por colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico duas vezes ao dia por um dia não aumentou significativamente o prolongamento do tempo de sangramento induzido pelo consumo de clopidogrel. Como uma possível interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o AAS, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto a associação de clopidogrel e AAS (75 - 325 mg uma vez ao dia) tem sido feita por até um ano.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): em um estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno aumentou a perda de sangue gastrointestinal oculta. No entanto, devido à falta de estudos de interação com outros AINEs, atualmente não está claro se existe um risco aumentado de sangramento gastrointestinal com todos os AINEs. Consequentemente, os AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): uma vez que estes medicamentos afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de clopidogrel e dos ISRSs deve ser realizada com cautela.

Outras terapias concomitantes:

Indutores do CYP2C19

Como o clopidogrel é parcialmente metabolizado em seu metabólito ativo pelo CYP2C19, com o uso de drogas que induzem a atividade dessa enzima espera-se que resulte em níveis aumentados do metabólito ativo do clopidogrel.

A rifampicina induz fortemente o CYP2C19, resultando em um nível aumentado do metabólito ativo do clopidogrel e na inibição plaquetária, que em particular podem potencializar o risco de sangramento. Como precaução, o uso concomitante de fortes indutores do CYP2C19 deve ser desencorajado (vide Advertências e Precauções).

Inibidores do CYP2C19

Uma vez que clopidogrel é metabolizado em seu metabólito ativo parcialmente pela enzima CYP2C19, seria esperado que o uso de medicamentos que inibem a atividade desta enzima resulte na diminuição do nível do metabólito ativo de clopidogrel. A relevância clínica desta interação é indeterminada.

O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e esomeprazol) é desaconselhado (vide “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Farmacocinética”). Caso um inibidor de bomba de próton seja usado concomitantemente ao clopidogrel, considerar o uso de um com menos atividade inibidora da CYP2C19, como o pantoprazol.

Em dois estudos realizados, clopidogrel (dose padrão) foi usado em associação com omeprazol 80mg. Em um destes estudos os dois fármacos foram administrados no mesmo horário e no segundo estudo, com diferença de 12 horas. Estes estudos demonstraram resultados similares onde houve a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária.

Em outro estudo que analisou o uso concomitante de clopidogrel (dose padrão) e pantoprazol 80mg, observou-se também a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária, porém, com índices menores que os observados com o omeprazol.

Não foram observadas interações farmacodinâmicas clinicamente significativas quando da administração concomitante de clopidogrel e atenolol, nifedipina ou atenolol e nifedipina concomitantemente. Além disso, a atividade farmacodinâmica de clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogênio.

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

Embora a administração de 75 mg/dia de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina (um substrato da CYP2C9) ou Coeficiente Internacional Normalizado (CIN) em pacientes recebendo terapia com varfarina a longo prazo, a coadministração de clopidogrel e varfarina aumenta o risco de sangramento devido aos efeitos independentes na homeostase. No entanto, em altas concentrações in vitro, clopidogrel inibe a CYP2C9.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

É improvável que clopidogrel possa interferir no metabolismo de fármacos como a fenitoína, tolbutamida e AINEs que são metabolizados pelo citocromo P-450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas com clopidogrel de forma segura.

Medicamentos substrato do CYP2C8: o clopidogrel mostrou aumentar a exposição da repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos in vitro mostram que o aumento na exposição da repaglinida é devido à inibição do CYP2C8 pelo metabólito glucuronido de clopidogrel. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, a administração concomitante de clopidogrel e medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel) deve ser feita com cautela.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos nos amplos estudos clínicos (CAPRIE e CURE) receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio, redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos (incluindo insulina), antiepiléticos, antagonistas GPIIb/IIIa e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Como com outros inibidores orais do P2Y12, a co-administração de agonistas opioides tem o potencial de retardar e reduzir a absorção do clopidogrel presumivelmente devido ao esvaziamento gástrico retardado. A relevância clínica é desconhecida. Deve-se considerar o uso de um agente antiplaquetário parenteral em pacientes com síndrome coronariana aguda que requerem co-administração de morfina ou outros agonistas opioides.

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais

Foram detectadas alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos

O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O bissulfato de clopidogrel deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido filme revestido de coloração rosa, redondo, biconvexo, com a inscrição C1 de um lado e plano do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado com líquido, por via oral. O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Nas situações de IM 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 SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), o bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O ácido acetilsalicílico (AAS) (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 SCA, também receberam heparina.

Para pacientes com IM com elevação do segmento ST, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75 mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico. Bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com ou sem dose de ataque (300 mg foi utilizado no estudo CLARITY).

Fibrilação atrial

O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado em dose única diária de 75 mg. O AAS (75-100 mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide “Resultados de Eficácia”).

Não há estudos dos efeitos de bissulfato de clopidogrel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de clopidogrel deve ser considerado, porém a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na população pediátrica.

Pacientes idosos: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência nos rins e no fígado: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos a seguir.

Distúrbios hemorrágicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos severos foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrointestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% vs 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas severas foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% vs 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematuria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o AAS.

No estudo CURE houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + AAS comparado ao que fez uso de AAS + placebo (3,7% de registros de eventos vs 2,7%, respectivamente para sangramentos mais graves e 5,1% vs 2,4% para sangramentos de menor gravidade). Os principais locais de sangramentos de maior gravidade incluíram o trato gastrointestinal e sítios de punção-arterial.

O aumento do risco de morte por sangramento no grupo de clopidogrel e AAS comparado com o placebo e AAS não foi estatisticamente significativo (2,2% vs 1,8%). Não houve diferença entre os dois grupos nos registros de sangramentos fatais (0,2% em ambos os grupos). A relação de sangramentos de maior gravidade sem risco de morte foi significativamente maior no grupo de clopidogrel e AAS quando comparado com o grupo de placebo e AAS (1,6% vs 1%), e a incidência de sangramento intracraniano foi de 0,1% em ambos os grupos.

A taxa de sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com clopidogrel e AAS foi dose dependente de AAS (<100mg: 2,6%, 100-200mg: 3,5%, > 200mg: 4,9%). O mesmo ocorreu para os sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com placebo e AAS (<100mg: 2,0%, 100-200mg: 2,3%, >200mg: 4,0%).

Não houve um aumento de sangramento dentro dos sete dias após a realização de cirurgias de revascularização em pacientes que interromperam a terapia mais de cinco dias antes da cirurgia (4,4% no grupo tratado com clopidogrel + AAS vs 5,3% no grupo tratado com placebo + AAS). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia dentro de cinco dias para a cirurgia de revascularização, os registros de eventos foram 9,6% para clopidogrel e AAS e 6,3% para placebo e AAS.

No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos importantes (definidos como sangramento intracraniano ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina > 5 g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% vs 1,1% no grupo clopidogrel + AAS e no grupo placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente através de subgrupos de pacientes definidos pelas características do estado basal e o tipo de fibrinolítico ou terapia com heparina. A incidência de sangramento fatal (0,8% vs 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + AAS e no grupo com placebo + AAS, respectivamente) e hemorragia intracraniana (0,5% vs 0,7%, respectivamente) foram pequenas e similares em ambos os grupos.

A relação global de sangramento maior não-cerebral ou sangramento cerebral no estudo COMMIT foi pequena e similar em ambos os grupos.

No estudo ACTIVE-A, a taxa de hemorragia importante foi mais significativa no grupo de pacientes tratados com clopidogrel + AAS que no grupo que usou placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Hemorragia importante foi principalmente de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS) e no trato gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Houve um excedente de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% versus 0,8%, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de hemorragia fatal e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (0,8% e 0,6%, respectivamente).

Distúrbios hematológicos:

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

No estudo CAPRIE, foi observado, neutropenia severa ($< 0,450$ g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS 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 clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.

Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica.

A incidência de trombocitopenia severa (< 80 g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com AAS. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária < 30 g/L.

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum ($> 1/10$); reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$); reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); reação muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sistema Nervoso Central e Periférico:

- Incomum: dor de cabeça, tontura, parestesia;
- Rara: vertigens.

Gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, dor abdominal e diarreia;
- Incomum: náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:

- Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas.

Pele e anexos:

- Incomum: rash e prurido.

Glóbulos brancos e Sistema retículo endotelial

- Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:

As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sangue e sistema linfático:

- Casos graves de sangramentos principalmente na pele, sistema músculo esquelético, olhos (conjuntiva, ocular e retina), e sangramento do trato respiratório, epistaxe, hematúria, hemorragia de ferida operatória, casos de sangramentos com resultados fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrintestinais e retroperitoneais), agranulocitose, anemia aplástica/pancitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), hemofilia A adquirida.

Distúrbios cardíacos:

- Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/ infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade pelo clopidogrel.

Sistema imunológico:

- Reação anafilática, doença do soro.
- Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide “Advertências e Precauções”).

• Síndrome auto-imune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (mais freqüente na população japonesa)

Alterações psiquiátricas:

- Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:

- Alteração no paladar, ageusia.

Sistema vascular:

- Vasculite, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

- Broncoespasmo, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:

- Colite (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite, estomatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:

- Rash maculopapular, eritematoso ou esfoliativo, urticária, prurido, angioedema, dermatite bolhosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)), síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, rash medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), eczema, líquen planus.

Aparelho musculoesquelético, tecido conectivo e medula óssea:

- Artralgia, artrite, mialgia.

Distúrbios urinários e renais:

- Glomerulopatia.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama:

- Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:

- Febre.

Investigações:

- Teste de função hepática anormal e aumento da creatinina sanguínea.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subsequentes complicações hemorrágicas. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III.DIZERES LEGAIS

MS - 1.5537.0057

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim – CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot no. 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/04/2020.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|---|------------------|--------------------------------|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/02/2019 | - | 10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Todos os itens | VP/ VPS | 75 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 |
| 18/03/2021 | - | 10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | 10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Na | Bula atualizada conforme bula padrão em 13/04/2020 e RDC 406/20 item 9 reações adversas – VPS | VP/VPS | 75 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 |