

BULA DE ISCOVER (bissulfato de clopidogrel) 75mg comprimidos revestidos

BRISTOL-MYERS SQUIBB

ISCOVER ®

bissulfato de clopidogrel 75 mg

comprimidos revestidos

APRESENTAÇÃO

ISCOVER (bissulfato de clopidogrel) é apresentado em embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bissulfato de clopidogrel	75 mg
Excipientes q.s.p.	1 comp.

Contém: manitol, celulose microcristalina, macrogol, hiprolose, óleo de rícino hidrogenado, OPADRY* e cera de carnaúba.

* Componentes do Opadry: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina e óxido de ferro vermelho.

ISCOVER para administração oral é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos contendo 97,875 mg de bissulfato de clopidogrel, correspondendo a 75 mg de clopidogrel base.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

ISCOVER é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada bissulfato de clopidogrel. O bissulfato de clopidogrel age no sangue evitando que ocorra a formação de trombos (coágulos). Por isso, ISCOVER é prescrito pelo médico para prevenir a ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico (“derrame”) ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos.

Cuidados de conservação

ISCOVER deve ser guardado dentro de sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (temp. entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade

Vide embalagem. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à saúde.

Gravidez e lactação

Apenas o médico pode decidir sobre o uso de ISCOVER durante a gravidez e lactação.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

ISCOVER pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

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

Interrupção do tratamento

A interrupção do tratamento pode prejudicar o tratamento de sua doença.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de ISCOVER, em especial casos de dor abdominal, dispepsia (azia), gastrite, diarreia, alterações da pele e hemorragia.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias

ISCOVER pode ser tomado junto às refeições ou fora delas.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e Precauções

ISCOVER é contra-indicado em pacientes com alergia ao clopidogrel ou a qualquer outro componente do produto. Também é 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 do ISCOVER poder prolongar o tempo usual de sangramento, informe também seu médico caso venha a ser submetido a qualquer cirurgia (inclusive dentária) ou seja portador de doença do fígado.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

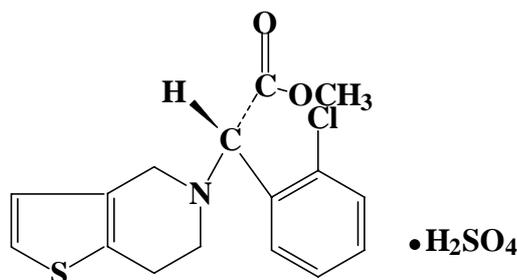
INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

ISCOVER (bissulfato de clopidogrel) é um inibidor da agregação plaquetária induzida pelo ADP, por sua ação direta inibidora da ligação do ADP aos seus receptores e a subsequente ativação do complexo glicoprotéico GPIIb/IIIa.

Quimicamente é o sulfato de metil(+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6-7-dihidrotieno[3,2-c]piridino-5(4H)-acetato [1:1]. A fórmula empírica do bissulfato de clopidogrel é $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ e o seu peso molecular é 419.9.

A fórmula estrutural é a seguinte:



O bissulfato de clopidogrel é um pó de cor branca a levemente amarelada. É praticamente insolúvel em água com pH neutro, sendo livremente solúvel em pH 1. É também livremente solúvel em metanol, pouco solúvel em cloreto de metileno e é praticamente insolúvel em éter etílico. Possui uma rotação óptica específica em torno de + 56°.

ISCOVER para administração oral é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos contendo 97,875 mg de bissulfato de clopidogrel, correspondendo a 75 mg de clopidogrel base.

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, 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.

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

Doses repetidas de 75 mg de ISCOVER por dia inibem, de forma substancial, a agregação plaquetária induzida pelo ADP no primeiro dia e esta inibição atinge progressivamente seu estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais após 5 dias, em geral.

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.

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

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/ml.

Metabolismo

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado, *in-vitro* e *in-vivo*, 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 em 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. *In-vitro*, esta via metabólica é mediada pelas enzimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. O metabólito ativo tiol, que foi isolado *in vitro*, liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

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: o clopidogrel é ativado por várias enzimas polimórficas do citocromo P-450. A enzima CYP2C19 está envolvida na formação de ambos metabólitos ativo e intermediário (2-oxo-clopidogrel). 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 metabolismo enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 correspondem ao metabolismo reduzido. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis por 85% dos alelos para função reduzida em brancos e 99% em asiáticos. Os outros alelos associados à redução do metabolismo incluem CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8, mas são menos freqüentes na população geral. Estão listadas na tabela abaixo as freqüências divulgadas para os fenótipos e genótipos comuns de CYP2C19:

Freqüência fenotípica e genotípica (%)			
	Branco (n=1356)	Negros (n=966)	Chineses (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermediário: CYP2C19*1/*2 ou *1/*3	26	29	50
Metabolismo baixo: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	2	4	14

Até o momento, o impacto do genótipo de CYP2C19 na farmacocinética do metabólito ativo de clopidogrel foi avaliado em 227 indivíduos de 7 estudos relatados. A redução do metabolismo de CYP2C19 em metabolizadores intermediários e baixos diminuiu a C_{máx} e AUC do metabólito ativo em 30-50%, após doses de ataque de 300 ou 600 mg e doses de manutenção de 75 mg. A diminuição da exposição do metabólito ativo resulta em uma menor inibição plaquetária ou maior reatividade plaquetária residual. Até o momento, a diminuição da resposta antiplaquetária ao clopidogrel tem sido descrita para metabolizadores intermediários e baixos em 21 estudos relatados, envolvendo 4.520 indivíduos. A diferença relativa na resposta antiplaquetária entre os grupos de genótipos varia através dos estudos dependendo do método utilizado para avaliar a resposta, mas é normalmente superior a 30%.

A associação entre o genótipo CYP2C19 e o resultado do tratamento com clopidogrel foi avaliada em 2 análises *post hoc* de estudos clínicos (estudos CLARITY-TIMI 28 [n=465] e TRITON-TIMI [n=1.477]) e 5 estudos de coorte (total n=6.489). No estudo CLARITY-TIMI 28 e um dos estudos de coorte (n=765; Trenk), as taxas de eventos cardiovasculares não diferiram significativamente de acordo com o genótipo. No estudo TRITON-TIMI 28 e em 3 dos estudos de coorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), pacientes com o estado metabolizador prejudicado (intermediário e baixo associados) tiveram uma maior taxa de eventos cardiovasculares (morte,

infarto do miocárdio e derrame) ou trombose de stent em comparação ao metabolizador extensivo. No quinto estudo de coorte (n=2.208; Simon), o aumento na taxa do evento foi observado somente em metabolizadores baixos.

O teste farmacogenético pode identificar genótipos associados com a variabilidade da atividade enzimática de CYP2C19.

Pode haver variantes genéticas de outras enzimas do citocromo P-450 com efeitos na capacidade de formar o metabólito ativo de clopidogrel.

Populações Especiais

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

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 de pacientes idosos.

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

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 (clopidogrel Vs. ácido acetilsalicílico em pacientes sob risco de eventos isquêmicos, CAPRIE), a incidência de eventos de resultados clínicos, outros eventos adversos clínicos e parâmetros clínicos laboratoriais anormais foram semelhantes entre homens e mulheres.

Etnia: A prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo baixo e intermediário de CYP2C19 diferem conforme a etnia (vide Farmacocinética e Farmacogenética). Dados limitados da literatura em populações asiáticas estão disponíveis para avaliar a implicação clínica da genotipagem do CYP em eventos de efeito clínico.

Pacientes Pediátricos: não há dados disponíveis.

Pacientes com Insuficiência Hepática: Após doses repetidas de 75 mg diários de ISCOVER por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática grave, 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.

Estudos Clínicos

A evidência clínica para a eficácia de clopidogrel é derivada de quatro estudos duplo cegos envolvendo 81.090 pacientes: o estudo CAPRIE (clopidogrel vs. ácido acetilsalicílico em pacientes com risco de eventos isquêmicos), uma comparação de clopidogrel com ácido acetilsalicílico, e o estudo CURAE (clopidogrel na angina instável para prevenir eventos isquêmicos recorrentes), o CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como terapia de reperfusão adjuntivo – trombólise no infarto do miocárdio) e os estudos COMMIT/CCS-2 (clopidogrel e metoprolol no estudo de infarto do miocárdio / segundo estudo cardíaco chinês) comparando clopidogrel com placebo, ambos administrados na associação com ácido acetilsalicílico e outra terapia padrão.

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 pacientes, 304 centros, estudo internacional, randomizado, duplo cego, paralelo, comparou clopidogrel (75 mg diariamente) com ácido acetilsalicílico (325 mg diariamente). Os pacientes randomizados tiveram: 1) infarto do miocárdio recente (até 35

dias), 2) acidente vascular cerebral isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou 3) doença arterial periférica estabelecida. Os pacientes receberam tratamento randomizado por, em média, de 1,6 anos (máximo de 3 anos). 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 ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de 300 mg em dose de ataque seguido de dose diária de 75 mg) ou placebo e foram acompanhados por um ano. Os pacientes também receberam ácido acetilsalicílico (em dose única diária de 75 mg a 325 mg) e outra terapia padrão, como por exemplo heparina. O uso de inibidores GPIIb/IIIa não foram permitidos por 3 dias anteriores a randomização.

O número de pacientes que apresentou desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico), foi de 582 (9,3%) no grupo tratado com clopidogrel e 719 no grupo placebo (11,41%) com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel (95% CI de 10%-28%; p=0,00009).

No grupo tratado com clopidogrel, cada componente dos dois desfechos primários (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, AVC, isquemia refratária) ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

INDICAÇÕES

ISCOVER está indicado para a prevenção dos eventos aterotrombóticos (infarto agudo do miocárdio (MI), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular) em pacientes adultos que apresentaram IAM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.

Síndrome Coronariana Aguda

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

Para os pacientes com Infarto do Miocárdio Agudo com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do *endpoint* combinado de morte, re-infarto ou AVC.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO SIMILAR QUE PASSOU POR TESTES E ESTUDOS QUE COMPROVAM A SUA EFICÁCIA, QUALIDADE E SEGURANÇA, CONFORME LEGISLAÇÃO VIGENTE.

CONTRA-INDICAÇÕES

ISCOVER está contra-indicado nas seguintes condições:

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

PRECAUÇÕES

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 ADVERSAS).

Como com qualquer outro agente anti-plaquetário, 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, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

Em pacientes de alto risco de eventos isquêmicos recorrentes com ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral recentes, a associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel evidenciou incremento de sangramentos maiores.

Portanto, esta associação deve ser feita com precaução fora de situações clínicas nas quais os benefícios foram comprovados.

ISCOVER 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).

Medicamentos que possam induzir lesões gastrointestinais (como o ácido acetilsalicílico e outras drogas antiinflamatórias não esteroidais) devem ser usados com cautela nos pacientes em uso de ISCOVER.

Os pacientes devem ser informados que pode demorar um pouco mais a interrupção de algum sangramento quando se está utilizando clopidogrel em monoterapia ou em associação com ácido acetilsalicílico, e eles devem relatar qualquer sangramento anormal (local ou duração) para seu médico. Os pacientes devem ser orientados a informar ao médico ou dentista que estão fazendo uso de ISCOVER, antes de qualquer procedimento cirúrgico ou uso de outro medicamento.

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 clínica potencialmente fatal requerendo tratamento imediato, incluindo plasmaferase (troca plasmática). A experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, ISCOVER deve ser usado com cautela nesta população. A experiência é limitada em pacientes com doença hepática grave que possam apresentar diátese hemorrágica. ISCOVER deve ser utilizado com cautela nesta população. Por causa do risco de sangramento aumentado, a administração concomitante de varfarina com clopidogrel precisa ser avaliada com cautela.

Farmacogenética

Baseado em dados da literatura, pacientes com a função da enzima CYP2C19 geneticamente reduzida apresentam baixa exposição sistêmica ao metabólito ativo de clopidogrel e respostas antiplaquetárias diminuídas, e, geralmente, apresentam maiores taxas de eventos cardiovasculares após um infarto do miocárdio do que os pacientes com função da enzima CYP2C19 normal (vide Farmacocinética e Farmacogenética).

Gravidez

Estudos de reprodução realizados em ratos com doses de até 500 mg/kg por dia e em coelhos doses de até 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 predizentes da resposta humana, ISCOVER não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

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/operar máquinas

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

Uso pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico com voluntários sadios usando ISCOVER, não houve necessidade de se alterar a dose de heparina. ISCOVER não alterou o efeito da heparina sobre o tempo de coagulação. A co-administração de heparina não alterou o efeito inibidor do ISCOVER na agregação plaquetária. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com infarto do miocárdio agudo. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar aquela observada quando foi administrado concomitantemente trombolíticos e heparina com 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.

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

Ácido acetilsalicílico: o ácido acetilsalicílico não modificou a inibição da agregação plaquetária induzida pelo 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.

Devido a uma possível uma interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o ácido acetilsalicílico, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto a associação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico (75 – 325 mg uma vez ao dia) tem sido feita por até um ano.

Antiinflamatórios não esteroidais (AINE's): em um estudo clínico conduzido em voluntários sadios, recebendo naproxeno, a administração concomitante de ISCOVER foi associada ao aumento de sangramento oculto gastrointestinal. No entanto, devido à ausência de estudos de interação com outros AINE's não está claro no momento, se há um aumento do risco de hemorragia gastrointestinal com todos os AINE's.

AINE's e ISCOVER devem ser co-administrados com cautela.

Outras terapias concomitantes: 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 medicamento do metabólito

ativo de clopidogrel e na redução de eficácia clínica.

O uso concomitante de medicamentos que inibem a enzima CYP2C19 (por exemplo: omeprazol) é desaconselhado.

Outros estudos clínicos foram conduzidos concomitantemente com clopidogrel e outras medicações, de modo a investigar as possíveis interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Não foram observadas alterações farmacodinâmicas clinicamente significativas quando da administração concomitante de ISCOVER e atenolol, nifedipina ou atenolol e nifedipina concomitantemente. Além disso, a atividade farmacodinâmica de ISCOVER 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 ISCOVER. Os antiácidos não alteraram a absorção do clopidogrel.

Dados de estudos em microssomas hepáticos de seres humanos indicaram que o metabólito ácido carboxílico de clopidogrel pode inibir a atividade das enzimas do citocromo P450 (2C9). Entretanto, *in vivo*, clopidogrel não altera a farmacocinética de S-varfarina (substrato típico CYP2C9). Conseqüentemente, é improvável que clopidogrel possa interferir com o metabolismo de drogas como a fenitoína, tolbutamida e AINE's que são metabolizados pelo citocromo P450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser co-administrados com clopidogrel de forma segura.

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

REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos:

A segurança de clopidogrel foi avaliada em mais de 42.000 pacientes, incluindo mais de 9.000 pacientes tratados por um ano ou mais. O clopidogrel 75 mg ao dia foi bem tolerado quando comparado ao ácido acetilsalicílico 325 mg ao dia no estudo CAPRIE. A tolerabilidade geral de clopidogrel neste estudo foi semelhante à do ácido acetilsalicílico independentemente de idade, gênero e etnia. Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT são discutidos abaixo.

Distúrbios hemorrágicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel como com ácido acetilsalicílico foi a mesma (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 clopidogrel, as hemorragias gastrointestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam ácido acetilsalicílico, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1% respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu 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 frequentemente relatados foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outros efeitos adversos menos frequentemente relatados foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o ácido acetilsalicílico.

No estudo CURE houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + ácido acetilsalicílico comparado ao que fez uso de ácido

acetilsalicílico + 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 ácido acetilsalicílico comparado com o placebo e ácido acetilsalicílico 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 ácido acetilsalicílico quando comparado com o grupo de placebo e ácido acetilsalicílico (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 com o grupo tratado com clopidogrel e ácido acetilsalicílico foi dose dependente de ácido acetilsalicílico (<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 ácido acetilsalicílico (<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% clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs. 5,3% placebo + ácido acetilsalicílico). 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 ácido acetilsalicílico e 6,3% para placebo e ácido acetilsalicílico.

No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos maiores (definidos como sangramento intracranial ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina > 5 g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% versus 1,1% no grupo clopidogrel + ácido ascórbico e no grupo placebo + ácido acetilsalicílico, 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% versus 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + ácido acetilsalicílico e no grupo com placebo + ácido acetilsalicílico, respectivamente) e hemorragia intracranial (0,5% versus 0,7%, respectivamente) foi pequena e similar 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.

Hematológicos:

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 ácido acetilsalicílico (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam 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 clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.

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

A incidência de trombocitopenia grave (< 80g/l) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com ácido acetilsalicílico. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária \leq 30g/l.

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

Muito comum \geq 10%; Comum \geq 1 e < 10%; Incomum \geq 0,1 e < 1%; Raro \geq 0,01 e < 0,1%; Muito raro < 0,01%

Sistema Nervoso Central e Periférico:

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

Gastrointestinais:

- 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 Reticulo Endotelial:

- Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações Adversas após o início da comercialização:

Sangue e sistema linfático:

- Muito raro: casos graves de sangramentos principalmente na pele, sistema músculo esquelético, olhos (conjuntiva, ocular e retina), trato respiratório, epistaxe, hematúria, ferida operatória, casos de sangramentos fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrointestinais e retroperitoneais), agranulocitose, anemia aplástica/pancitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

Sistema imunológico:

- Muito raro: reação anafilática, doença do soro

Alterações psiquiátricas:

- Muito raro: confusão e alucinação

Sistema nervoso:

- Muito raro: alteração no paladar

Sistema vascular:

- Muito raro: vasculite e hipotensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

- Muito raro: broncoespasmo, pneumonia intersticial

Distúrbios gastrointestinais:

- Muito raro: colite (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite, estomatite

Distúrbios hepato-biliares:

- Muito raro: hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele de tecido subcutâneo:

- Muito raro: rash maculopapular ou eritematoso, urticária, prurido, angioedema, dermatite bolhosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica), equizema, líquen planus

Aparelho músculo-esquelético, tecido cognitivo e medula óssea:

- Muito raro: artralgia, artrite e mialgia

Distúrbios urinária e renal:

- Muito raro: glomerulopatia

Alterações gerais e condições no local da administração:

- Muito raro: febre

Alterações Laboratoriais:

- Muito raro: teste de função hepática anormal e aumento da creatinina

POSOLOGIA

Nas situações de infarto agudo do miocárdio e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de ISCOVER é de 75 mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda

Para pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio sem presença de onda Q), ISCOVER 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 ISCOVER. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com Síndrome Coronariana Aguda, também receberam heparina.

Para pacientes com infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, a dose recomendada de ISCOVER é de 75 mg em dose única diária, administrada em associação com ácido acetilsalicílico, com ou sem trombolítico. ISCOVER deve ser iniciado com ou sem uma dose de ataque (300 mg foi utilizado no estudo CLARITY). ISCOVER pode ser administrado com ou sem alimentos.

Farmacogenética

O estado de metabolizador baixo da enzima CYP2C19 associa-se à diminuição da resposta do clopidogrel. A posologia ideal para metabolizadores baixos ainda não foi determinada (vide Farmacocinética).

SUPERDOSAGEM

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e conseqüentes 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.

Pacientes idosos

Nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos.

nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0180.0268

Farm. Bioq. Resp:
Dra. Tathiane Aoki de Souza
CRF-SP nº. 26.655

Fabricado por:
Sanofi Winthrop Industrie
Ambarés – Gironde – França

Embalado por:
Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V.
Coyoacán – D.F. - México

Importado e distribuído por:
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira

ISCOVER® é marca registrada de propriedade da Sanofi-Winthrop, licenciada para uso da Bristol-Myers Squibb.



Rev 01/06/2009