CLOPIN DUO

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
75 mg + 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

CLOPIN DUO
bissulfato de clopidogrel 75 mg + ácido acetilsalicílico 100 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 75 mg + 100 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de Clopin Duo contém:
bissulfato de clopidogrel.....97,875 mg
(equivalente a 75 mg de clopidogrel base)
ácido acetilsalicílico.....100 mg
Excipientes: amido, manitol, macrogol, hiprolose, celulose microcristalina, estearilfumarato de sódio, dióxido de silício, ácido esteárico, óxido de ferro vermelho, hipromelose, dióxido de titânio, polissorbato 80.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Clopin Duo é indicado para a prevenção secundária de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos que já tomam clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS) com:

- Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio (IM) sem onda Q), incluindo aqueles submetidos à Intervenção Coronária Percutânea com colocação de stent.
- Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST em pacientes tratados com terapia trombolítica, exceto na fase aguda.

Clopin Duo é indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA) documentada (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), que não podem fazer uso de terapia com

antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão internacional normalizada) ou que o uso de AVK é inapropriado], e que possuem pelo menos um dos seguintes fatores de risco para AVC:

- Idade maior ou igual a 75 anos;
- 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%;
- Doença vascular periférica documentada;
- Idade de 55 a 74 anos e diabetes mellitus ou doença arterial coronariana necessitando de medicamento.

Obs: CLOPIN DUO é indicado para prevenção secundária de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos. Não deve ser utilizado na dose de ataque (nesses casos, utilizar o AAS sem cobertura entérica).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

– **Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) sem supra desnivelamento de ST**

A fim de avaliar a eficácia e a segurança do agente antiplaquetário clopidogrel quando administrado em combinação com o ácido acetilsalicílico, o estudo CURE (*The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*) incluiu 12.562 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) 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 isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal[1].

Os 12.562 pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (300 mg imediatamente, seguidos por 75 mg uma vez ao dia – 6.259 pacientes) ou placebo (6.303 pacientes) em combinação com ácido acetilsalicílico por 3 a 12 meses.

O primeiro desfecho primário de eficácia foi a combinação de óbito por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, ou AVC. O segundo desfecho primário foi a combinação do primeiro desfecho primário ou isquemia refratária. Os desfechos secundários incluíram isquemia grave, insuficiência cardíaca e necessidade de revascularização[1].

Em relação à segurança, as variáveis incluíram complicações de sangramento, classificadas como possivelmente fatal, maior (exigindo transfusão de duas ou mais bolsas de sangue) ou menor[1].

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

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

Os resultados dos desfechos intra-hospitalares, (percentuais de pacientes com isquemia refratária intra-hospitalar ou grave, insuficiência cardíaca ou procedimentos de revascularização), também foram significativamente mais baixos com clopidogrel associado ao ácido acetilsalicílico[1].

O tratamento não foi associado à sobretaxa de nenhum outro tipo de evento adverso que necessitasse de interrupção dos medicamentos em estudo. A combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico mostrou-se tão bem tolerada quanto o ácido acetilsalicílico isoladamente, com os efeitos benéficos ocorrendo tanto nos pacientes de alto risco, como naqueles de risco intermediário ou baixo, existindo benefício adicional com a utilização do clopidogrel após o primeiro mês e até 1 ano após o evento agudo[1].

O estudo PCI-CURE foi um sub-estudo observacional dos pacientes do estudo CURE que foram submetidos à intervenção coronária percutânea com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de clopidogrel associado à terapia padrão, com ácido acetilsalicílico na prevenção de morte cardiovascular, IAM ou revascularização miocárdica de emergência em pacientes submetidos à angioplastia coronariana[2].

Foram avaliados 2.658 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda sem elevação do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP), sendo que foram randomizados 1.313 pacientes para receberam clopidogrel e ácido acetilsalicílico e 1.345 pacientes para receberem placebo em regime de tratamento duplo-cego. As doses utilizadas foram: 300 mg dose de ataque seguidos de 75 mg/dia de clopidogrel mais a terapia padrão, incluindo ácido acetilsalicílico, ou placebo mais a terapia padrão, incluindo o ácido acetilsalicílico por 30 dias a 12 meses[2].

Os pacientes passaram por pré-tratamento com ácido acetilsalicílico e clopidogrel em média por 6 dias antes da intervenção coronária percutânea (ICP) durante a admissão hospitalar inicial, e por uma média geral de 10 dias[2].

Após a ICP, ambos os grupos receberam clopidogrel durante aproximadamente 4 semanas, e após esse período, os pacientes foram novamente randomizados para receber clopidogrel ou placebo durante 8 meses[2].

Como resultados, 59 pacientes (4,5%) no grupo clopidogrel atingiram o objetivo primário, em comparação com 86 pacientes (6,4%) no grupo placebo (RR: 0,70; IC de 95%: 0,50 a 0,97; p=0,03) dentro dos primeiros 30 dias de ICP[2].

Do momento em que foi realizada até 30 dias depois, a associação de clopidogrel reduziu em 30% a incidência de morte cardiovascular, IAM ou necessidade de revascularização urgente em relação ao tratamento padrão (incluindo ácido acetilsalicílico)[2].

O pré-tratamento com clopidogrel associado ao tratamento padrão, incluindo o ácido acetilsalicílico, proporcionou uma redução do risco relativo (RR) de 31% (p = 0,002) na incidência de morte cardiovascular ou IAM, durante todo o estudo (12 meses).

Do momento em que foi realizada a ICP até o fim do acompanhamento (12 meses), a adição de clopidogrel ao tratamento padrão proporcionou uma redução do risco relativo (RR) de 25% na incidência de morte cardiovascular ou IAM[2].

Após 1 ano, o uso a longo prazo de clopidogrel demonstrou uma redução do risco relativo de 27% no objetivo composto primário (morte, IAM ou AVC) (IC de 95%: 3,9%-44,4%; p = 0,02; redução absoluta: 3%). Não houve diferença significativa com relação a sangramento importante entre os grupos (p = 0,64), bem como não se verificaram casos de abandono[2].

– **Síndrome Coronariana Aguda em pacientes com IAM com supradesnível de ST submetidos à terapia fibrinolítica**

O estudo (CLARITY-TIMI 28) avaliou a eficácia e a segurança de clopidogrel associado à terapia padrão incluindo ácido acetilsalicílico, heparina e trombolítico, em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível de ST[3].

Neste estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo e multicêntrico foram incluídos 3.491 pacientes, randomizados em uma proporção 1:1 para receber clopidogrel (dose de ataque de 300 mg seguidos por 75 mg uma vez por dia) ou placebo. Os pacientes deveriam receber a medicação do estudo diariamente até o dia de realização da angiografia coronária. Para os pacientes que não seriam submetidos à angiografia, o fármaco em estudo deveria ser administrado até e inclusive o dia 8 ou até a alta hospitalar (o que ocorresse primeiro). Todos os pacientes foram tratados com um agente fibrinolítico (selecionado pelo médico), ácido acetilsalicílico, e para aqueles que receberam um agente trombolítico, heparina por 48 horas[3].

O desfecho primário de eficácia foi composto por obstrução de uma artéria relacionada ao infarto (definida por fluxo TIMI [Trombólise do Infarto do Miocárdio] grau 0 ou 1) na

angiografia, morte por qualquer causa antes que a angiografia pudesse ser realizada, ou infarto do miocárdio recorrente antes da angiografia. Para os pacientes que não realizaram angiografia, o desfecho primário foi morte ou infarto do miocárdio recorrente até o dia 8 ou na alta hospitalar (o que ocorresse antes) [3].

O desfecho primário de segurança foi a taxa de sangramento maior (de acordo com os critérios TIMI14) ao final do dia após a angiografia ou, se a angiografia não fosse realizada, até o dia 8 ou na alta hospitalar, o que ocorresse primeiro. Outros desfechos de segurança incluíram as taxas de hemorragia intracraniana e sangramento menor (de acordo com os critérios TIMI) [3].

Dos 3491 pacientes submetidos à randomização, 99,7% dos pacientes receberam um agente fibrinolítico. A angiografia foi realizada em 93,9% dos pacientes no grupo clopidogrel e em 94,2% no grupo que recebeu placebo (mediana de 84 horas após a randomização em cada grupo). Intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio foram realizados em 57,2% e 5,9%, respectivamente, dos pacientes do grupo clopidogrel e em 56,6% e 6,0% respectivamente, no grupo placebo[3].

As taxas do desfecho de eficácia primária pré-especificada foram 21,7% no grupo placebo e 15,0% no grupo clopidogrel, representando uma redução absoluta de 6,7 pontos percentuais e uma redução de 36% nas chances de um desfecho primário a favor do tratamento com clopidogrel (IC 95%, 24 - 47%, p<0,001). Entre os componentes individuais do desfecho primário, o clopidogrel teve o maior efeito na redução de taxa de oclusão de uma artéria relacionada ao infarto (redução de 18,4% para 11,7%; com 41% de redução de chances, p <0,001) e na taxa de infarto do miocárdio recorrente (redução de 3,6% para 2,5%, com 30% de redução de chance, p = 0,08)[3].

Em 30 dias, a terapia com clopidogrel reduziu as chances do desfecho composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio recorrente ou isquemia recorrente levando à necessidade de revascularização de urgência em 20% (de 14,1% para 11,6%, p = 0,03)[3].

As taxas do desfecho primário de segurança (sangramento maior definido pelo TIMi ao longo do dia após a angiografia), foram de 1,3% no grupo clopidogrel e 1,1% no grupo placebo (P = 0,64). As taxas de sangramento maior definido pelo TIMI ou a necessidade de transfusão de pelo menos 2 unidades de sangue foram 1,8% por cento no grupo clopidogrel e 1,3% no grupo placebo (P = 0,28), e as taxas de sangramento menor ao longo do dia após a angiografia foram de 1,0 % por cento e 0,5% respectivamente (P= 0,17). As taxas de hemorragia intracraniana foram de 0,5% no grupo clopidogrel e 0,7%o no grupo placebo (P = 0,38). Após 30 dias de seguimento, não houve diferenças significativas nas taxas de sangramento maior ou menor entre os dois grupos.[3]

O estudo COMMIT/CCS-2 foi um estudo randomizado com controle paralelo que utilizou um delineamento fatorial 2 x 2 para avaliar pacientes admitidos dentro de 24 horas da suspeita de início de Infarto Agudo do Miocárdio. Os dois objetivos co-primários pré-especificados para a avaliação da eficácia do clopidogrel foram: a) o composto por morte, reinfarto ou acidente vascular cerebral; b) a ocorrência de morte por qualquer causa durante o período de tratamento programado (isto é, até a primeira alta ou até o dia 28). Para avaliação da segurança do clopidogrel, a ocorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico e de sangramento não cerebral importante (definido como sangramento que necessitou de transfusão ou foi fatal) foram agrupados como sangramento com risco de vida[4].

Foram incluídos 45.852 pacientes em 1.250 centros. Os pacientes foram aleatoriamente alocados para receber clopidogrel 75 mg por dia (n = 22.961) ou placebo (n = 22,891), além de receberem ácido acetilsalicílico 162 mg por dia. O tratamento foi mantido até a alta ou até 4 semanas no hospital. A duração média do tratamento e do acompanhamento foi de 16 dias[4].

Ambos os desfechos co-primários foram significativamente reduzidos durante o período de tratamento programado. Para o desfecho primário composto por morte, reinfarto ou acidente vascular cerebral, 2121 (9,2%) pacientes tiveram pelo menos um desses eventos entre os 22.961 pacientes alocados com clopidogrel, em comparação com 2.310 (10,1%) entre os 22.891 do grupo alocado para ácido acetilsalicilíco isoladamente, o que corresponde a uma redução significativa de 9% (IC 95% 3 – 14; p = 0,002) no risco relativo deste objetivo composto[4].

Para o outro desfecho co-primário, houve redução significativa de 7% do risco de morte por qualquer causa para clopidogrel em comparação ao placebo (1.726 [7,5%] versus 1.845 [8,1%] 95% IC 0,93 (0,87–0,99), p= 0,03) [4].

A alocação ao grupo de clopidogrel produziu uma redução significativa de 14% (95% IC 3–24) no risco de qualquer reinfarto fatal ou não fatal[4].

O clopidogrel foi associado a uma redução não significativa de 14% no risco de acidente vascular cerebral em comparação ao grupo com ácido acetilsalicílico isolado (217 [0,9%] vs 250 [1,1%]; p = 0,11). Esse achado refletiu uma redução de 16% dos acidentes vasculares cerebrais atribuídos ao tipo isquêmico ou desconhecido (164 [0,7%] vs 194 [0,8%]; p = 0,10), com tendência semelhantes para acidente vascular cerebral não fatal (112 [0,49%] vs 127 [0,55%]) e acidentes vasculares isquêmicos presumidos como fatais (52 [0,23%] vs 67 [0,29%]). Nenhuma diferença aparente foi notada nos acidentes vasculares hemorrágicos em geral (55 [0,2%] vs 56 [0,2%]; p = 0,90) [4].

Na avaliação de segurança, quando todas as hemorragias; transfundidas, fatais ou cerebrais foram considerados em conjunto, não houve risco excessivo associado ao uso de clopidogrel durante o período de tratamento programado (134 [0,58%] para

clopidogrel versus 125 [0,55%] para placebo; p = 0,59). Não houve qualquer excesso de sangramentos nos 22.794 pacientes que receberam terapia fibrinolítica antes da randomização (74 [0,65%] vs 72 [0,63%]; p = 0,88), ou nos 11.934 pacientes com 70 anos ou mais (50 [0,84%] vs 43 [0,72%]; p = 0,48). Não houve excesso aparente de hemorragias fatais (73 para clopidogrel versus 74 para placebo) e o excesso de sangramentos não fatais maiores não foi significativo (61 vs 51; p = 0,35). O clopidogrel foi, no entanto, associado a um pequeno, mas significativo, excesso de 4,7 para 1.000 pacientes em hemorragias menores (incluindo sangramento dentário ou hematomas na pele[4].

– **Prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA) documentada**

O estudo ACTIVE A (The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, realizado em 580 centros em 33 países e comparou o uso de clopidogrel associado ao ácido acetilsalicílico com o do ácido acetilsalicílico isolado em pacientes com fibrilação atrial que apresentavam maior risco de acidente vascular cerebral e para os quais a terapia com um antagonista da vitamina K foi considerada inadequada[5].

Os pacientes foram elegíveis se tivessem fibrilação atrial no momento da inclusão ou tivessem pelo menos dois episódios de fibrilação atrial intermitente nos 6 meses anteriores. Além disso, os pacientes deveriam ter pelo menos um dos seguintes fatores de risco para acidente vascular cerebral: idade de 75 anos ou mais; hipertensão sistêmica durante tratamento; acidente vascular cerebral prévio, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica fora do Sistema Nervoso Central; fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 45%; Doença Vascular Periférica; ou idade entre 55 a 74 anos e diabetes mellitus ou Doença Arterial Coronariana. Os pacientes foram excluídos se necessitassem de um antagonista da vitamina K ou clopidogrel e apresentassem qualquer um dos seguintes fatores de risco para hemorragia: úlcera péptica documentada nos 6 meses anteriores; história de hemorragia intracerebral; trombocitopenia significativa (contagem de plaquetas <50 × 109 por litro); ou abuso de álcool em curso[5].

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de qualquer evento vascular importante (acidente vascular cerebral, embolia sistêmica não do Sistema Nervoso Central, Infarto do Miocárdio ou morte por causas vasculares). O desfecho secundário mais importante foi acidente vascular cerebral. Outros desfechos secundários foram os demais componentes individuais do desfecho primário (embolia sistêmica fora do Sistema

Nervoso Central, Infarto do Miocárdio e morte por causas vasculares) e o composto pelo objetivo primário e hemorragia importante[5].

Um total de 7554 pacientes foram incluídos no estudo e randomizados para receber clopidogrel (3772 pacientes) ou placebo (3782 pacientes), além de receberem ácido acetilsalicílico. A duração mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 3,6 anos[5].

O desfecho primário ocorreu em 832 pacientes (6,8% ao ano) recebendo clopidogrel em comparação com 924 pacientes (7,6% ao ano) que receberam placebo (risco relativo, 0,89; intervalo de confiança de 95% [IC],0,81 a 0,98; P = 0,01). A redução do risco de eventos vasculares maiores no grupo clopidogrel foi principalmente devida a uma redução na incidência de acidente vascular cerebral, o qual ocorreu em 296 pacientes que receberam clopidogrel (2,4% ano) e em 408 pacientes que receberam placebo (3,3% por ano) (risco relativo, 0,72; IC95%, 0,62 a 0,83; P <0,001) [5].

Infarto do miocárdio ocorreu em 90 pacientes que receberam clopidogrel (0,7% ao ano) e em 115 pacientes que receberam placebo (0,9% ao ano; risco relativo, 0,78; IC95%,0,59 a 1,03; P = 0,08) [5].

As taxas anuais de embolia sistêmica sistema fora do Sistema Nervoso Central e morte por causas vasculares foram semelhantes entre os dois grupos. Um total de 1666 mortes ocorreram, incluindo 163 mortes por AVC fatal que representaram 9,8% de todas as mortes. Outras causas importantes de morte incluíram morte por causas cardiovasculares (28,0% de todas as mortes), arritmia (20,9%) e insuficiência cardíaca (18,7%). Houve 69 hemorragias fatais, responsáveis por 4,1% de todas as mortes[5].

A taxa de acidente vascular cerebral isquêmico foi significativamente menor no grupo clopidogrel do que no grupo placebo (1,9% ao ano vs. 2,8% ao ano, P <0,001). Houve um aumento não significativo na taxa de AVC hemorrágico associado à adição de clopidogrel, de 0,17% para 0,23% por ano. O risco de acidente vascular cerebral de qualquer gravidade, foi reduzido com o uso de clopidogrel mais ácido acetilsalicílico[5].

Sangramento maior ocorreu em 251 pacientes que receberam clopidogrel, em comparação com 162 pacientes que receberam placebo (2,0% ao ano vs. 1,3% ao ano; risco relativo, 1,57; IC95%, 1,29 a 1,92; P <0,001). Com o clopidogrel, houve um excesso de 83 episódios de sangramento maior não relacionado ao AVC (62 dos quais eram graves), incluindo um excesso de 13 episódios fatais. O local mais comum de hemorragia foi o trato gastrointestinal (132 episódios com clopidogrel versus 68 com placebo, para um excesso de 64 episódios com clopidogrel). A combinação de eventos vasculares maiores (desfecho primário) e hemorragia importante, não mostrou diferença significativa entre a taxa geral de ventos com ácido acetilsalicílico mais clopidogrel e a taxa com ácido acetilsalicílico isolado (968 vs. 996 eventos; risco relativo, 0,97; IC95%, 0,89 a 1,06; P = 0,54)[5].

1. YUSUF, S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med., v. 345, n. 7, p. 494-502, 2001.
2. MEHTA, S.R, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet, v. 358, n. 9281, p. 527-533, 2001.
3. SABATINE, M.S. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N. Engl. J. Med., v. 352, n. 12, p .1179-1189, 2005.
4. CHEN, Z. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet, v. 366, p. 1607–1621, 2005.
5. THE ACTIVE INVESTIGATORS: Effect of Clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., v. 360, p. 2066-2078, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Clopidogrel

Propriedades farmacodinâmicas

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 P450 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 P450, 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.

Propriedades farmacocinéticas

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 P450. 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. *In vitro*, esta via metabólica é mediada pelas enzimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

O $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação: após administração oral de clopidogrel marcado com ^{14}C, 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-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 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 acima. 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 sadios, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento), avaliou a farmacocinética e a reposta 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: 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 em pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal: após doses diárias repetidas de 75 mg de bissulfato de clopidogrel, 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%) 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.

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.

Etnia: a prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo lento e intermediário de CYP2C19 difere 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 nos resultados clínicos.

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 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.

3.2 Ácido Acetilsalícilico

Propriedades farmacodinâmicas

O ácido acetilsalicílico inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são capazes de sintetizar novamente essa enzima.

Acredita-se que o ácido acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após a administração oral, o ácido acetilsalicílico é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrintestinal. Durante e após a absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de ácido acetilsalicílico são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 0,3 a 2 horas.

Distribuição: tanto o ácido acetilsalicílico como o ácido salicílico ligam-se amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico passa para o leite materno e atravessa a placenta.

Metabolismo: o ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático; os metabólitos incluem o ácido salicilúrico, o glicuronídeo salicilfenólico, o glicuronídeo salicilacílico, o ácido gentísico e o ácido gentisúrico.

Eliminação: a cinética da eliminação do ácido salicílico é dependente da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal.

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do ácido acetilsalicílico está bem documentado. Nos estudos com animais, os salicilatos causaram danos renal em altas doses, mas nenhuma outra lesão orgânica. O ácido acetilsalicílico tem sido extensamente estudado in vitro e in vivo quanto à mutagenicidade. Não foi observado nenhum indício relevante de potencial mutagênico. O mesmo se aplica para os estudos de carcinogenicidade. Em estudos com animais de diferentes espécies, os salicilatos apresentaram efeitos teratogênicos.

Após a exposição durante o período pré-natal, foram descritos efeitos embriotóxicos e fetotóxicos, distúrbios de implantação e dificuldade na capacidade de aprendizado dos descendentes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nas seguintes situações:

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

- Histórico de asma induzida pela administração de salicilatos ou substâncias com ação similar, principalmente fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais;
- Diátese hemorrágica;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência cardíaca grave;
- Combinação com metotrexato em dose de 15 mg/semana ou mais;
- Último trimestre de gravidez;
- Alergia ou intolerância outros anti-inflamatórios não esteroidais;
- Presença de asma, rinite e pólipos nasais (tipo de tumor benigno nas narinas).

Clopin Duo é contraindicado para o tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos.
Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de Dengue.

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

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 antiplaquetário, o 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 gastrintestinal e intraocular).

Os pacientes devem ser avisados que pode demorar mais que o usual para parar o sangramento, 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 e ácido acetilsalicílico antes que qualquer cirurgia seja marcada e antes de tomar qualquer outro medicamento.

Deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de úlceras gastrintestinais, incluindo úlcera crônica ou recidivante ou histórico de sangramentos gastrintestinais.

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 pode acarretar 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.

Uso de anticoagulantes orais

Anticoagulantes, por exemplo, cumarina e heparina podem aumentar o risco de sangramento.

Insuficiência Renal ou cardiovascular

Em pacientes com insuficiência renal ou pacientes com insuficiência cardiovascular, o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de dano renal ou insuficiência renal aguda.

Portadores de Doenças Respiratórias Obstrutivas

O ácido acetilsalicílico pode desencadear broncoespasmo e induzir ataques de asma ou outras reações de hipersensibilidade.

Hiperuricemia

Em doses baixas, o ácido acetilsalicílico reduz a excreção do ácido úrico. Essa redução pode desencadear crises de gota em pacientes predispostos.

Utilização Concomitante com Metrotrexato

O uso concomitante de ácido acetilsalicílico e metotrexato em doses iguais ou maiores que 15 mg/semana é contraindicado.

Portadores de deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase)

Em pacientes que sofrem com deficiência de G6PD, doença hereditária que afeta as células vermelhas do sangue, podendo induzir a hemólise (destruição das células sanguíneas) ou anemia hemolítica, com risco aumentado nos casos de dose alta, febre ou infecções agudas.

Infecções virais

Em certas doenças virais, especialmente as causadas por varicela e vírus influenza A e B, pode haver risco de alterações plaquetárias devendo-se avaliar o quadro

Hipersensibilidade a analgésicos, anti-inflamatórios ou antirreumáticos e Síndrome de Reye

Deve-se avaliar o histórico de hipersensibilidade prévia e em casos de suspeita de Síndrome de *Reye*, que é uma doença muito rara, mas com potencial risco para a vida do paciente, há necessidade de ação médica imediata.

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 podem apresentar maiores taxas de eventos cardiovasculares do que os pacientes com função da CYP2C19 normal (vide Farmacocinética e Farmacogenética). 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 Farmacogenética e Posologia).

Sensibilidade cruzada

Pacientes devem ser avaliados quanto à história de hipersensibilidade com outra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide “Reações Adversas”).

Populações especiais

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

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

Efeitos na capacidade de conduzir veículos/operar máquinas

Clopin Duo não tem ou tem uma influência mínima sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. O paciente deve ser orientado a observar a ocorrência de sensação de tontura ou vertigem durante a terapia com Clopin Duo; em caso positivo, evitar essas tarefas.

Gravidez e lactação

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio/fetal. Dados de estudos epidemiológicos consideram a possibilidade de aumento do risco de aborto e de malformações após o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gravidez. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração do tratamento. Os dados disponíveis não revelam nenhuma associação entre o uso do ácido acetilsalicílico e o aumento do risco de aborto. Os dados epidemiológicos disponíveis para o ácido acetilsalicílico, sobre malformações, não são consistentes, mas não se pode excluir o aumento do risco de gastrosquise. Um estudo prospectivo com cerca de 32.000 pares mãe-filho expostos precocemente durante a gestação (1º ao 4º mês) não demonstrou qualquer associação com um índice elevado de malformações. Durante a gravidez, os salicilatos devem ser tomados somente após rigorosa avaliação de risco-benefício. Nos últimos 3 meses de gravidez, a administração de salicilatos em altas doses (›300 mg por dia) pode levar a um prolongamento de período gestacional, a fechamento prematuro do *ductus anteriouse* inibição das contrações uterinas. Observou-se uma tendência a aumento de hemorragia tanto na mãe como na criança. Clopidogrel e Ácido Acetil Salicilíco não devem ser usados durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.
Categoria de risco na gravidez:
Categoria C (primeiro e segundo trimestres da gravidez): A prescrição deste medicamento depende da avaliação do risco/benefício para a paciente.

Categoria D (terceiro trimestre da gravidez): Este medicamento demonstrou evidências positivas de risco fetal humano. Devido aos efeitos observados com o AAS, CLOPIN DUO é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez".

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 que podem aumentar o risco de sangramento com uso concomitante com Clopin Duo*:*

- Defibrotida: pode ocorrer risco aumentado de hemorragia em função do aumento da atividade farmacodinâmica do agente antitrombótico;

- Agentes antiplaquetários orais como: dipiridamol, cloridrato de prasugrel, ticagrelor, cloridrato de ticlopidina; o uso concomitante com Clopin Duo não é recomendado.

- Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, tais como: abciximab, eptifibatida, tirofibana; o uso de Clopin duo deve ser feito com cautela em pacientes utilizando estes antiagregantes plaquetários.

- Anticoagulantes orais tais como: apixabana, dabigatrana, rivaroxabana, varfarina; A administração concomitante de Clopin Duo com anticoagulantes orais não é recomendada, uma vez que pode aumentar a intensidade da hemorragia. Embora a administração de clopidogrel 75 mg/dia não modifique a farmacocinética da S-varfarina ou a Razão Normalizada Internacional (INR), em pacientes que fazem uso a longo prazo de varfarina, a administração concomitante de clopidogrel com varfarina aumenta o risco de sangramento devido a efeitos independentes sobre a hemostasia.

- Anticoagulantes injetáveis: argatrobana, bemiparina, bivalirudina, certoparina sódica, dalteparina sódica, enoxaparina, fondaparinux sódico, heparina, nadroparina sódica: A interação farmacodinâmica entre Clopin duo e heparina é possível, levando ao aumento do risco de hemorragia. Assim sendo, uso concomitante deve ser feito com cautela.

- Agentes fibrinolíticos: alteplase recombinante, reteplase, tenecteplase, estreptoquinase: A segurança da administração concomitante de clopidogrel com agentes trombolíticos específicos ou não da fibrina foi avaliada em pacientes com infarto agudo do miocárdio. A incidência de hemorragia clinicamente significativa foi semelhante à observada quando os agentes trombolíticos e a heparina são coadministradas com AAS. A segurança da administração concomitante de Clopin Duo

com outros agentes trombolíticos não foi formalmente estabelecida e deve ser realizada com cautela.

- Vasodilatadores: pentoxifilina, cilostazol, treprostinila, iloprosta.
- Antagonistas da trombina: anagrelida.
- Medicamentos com propriedades semelhantes às da heparina: polissulfato sódico de pentosana.
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (diclofenaco, dipirona, naproxeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, dipirona, lornoxicam, loxoprofeno ácido mefenâmico, meloxicam, nimesulida, piroxicam, tenoxicam, ácido tolfenâmico, valdecoxibe), incluindo os inibidores da COX-2 celecoxibe, etoricoxibe: Num estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno aumentou a perda de sangue gastrointestinal oculta. Consequentemente, o uso concomitante de AINEs, incluindo inibidores seletivos da Cox-2 não é recomendado. O metamizole (dipirona) pode reduzir o efeito do AAS na agregação plaquetária quando tomado concomitantemente. Portanto, essa combinação deve ser usada com cautela. O uso concomitante com cetorolaco pode ocorrer aumento dos efeitos adversos gastrintestinais (úlcera péptica, sangramento e/ou perfuração gastrintestinal), além de aumento dos níveis séricos deste fármaco;
- Outros medicamentos que podem aumentar o risco de sangramento: cloranfenicol, modafinila, isoniazida; nitroglicerina, quinidina; vitamina A, sulfimpirazona.

Medicamentos que podem sofrer interferência de sua ação quando administrados conjuntamente com clopidogrel e/ou AAS:

- Vacina contra influenza: pode ocorrer aumento do risco de desenvolvimento da Síndrome de Reye em crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade;
- Redução da eficácia diurética e possível nefrotoxicidade: amilorida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, diazóxido, elerenona, espironolactona, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, politiazida, triantereno, torasemida, triclormetiazida, xipamida.
- Aumento da concentração sérica: digoxina, repaglinida, amiodarona, pralatrexato, selexipag, digoxina, bupropiona.
- Aumento de risco de nefrotoxicidade: tacrolimo
- Redução de eficácia e possível elevação de pressão arterial: Inibidores da Conversão de Angiotensina II (alacepril, benazepril, captopril, cilazapril, cloridrato de delapril, enalaprilate, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, trandolapril, zofenopril); beta bloqueadores (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol,

levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, propranolol, sotalol, timolol), magaldrato

- Aumento de risco de ulceração intestinal: corticosteróides (betametasona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, parametasona, triancinolona), fitoterápicos Ephefdra (Ma Huang);

- Aumento de risco de convulsão: levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino.

- Aumento de risco de hipoglicemia: insulina, insulina aspártica recombinante, insulina bovina, insulina degludeca, insulina detemir, insulina glargina recombinante, insulina glulisina, insulina lispro recombinante, pranlintida, tolbutamida.

- Aumento do risco de toxicidade: paclitaxel, pemetrexed, lítio.

- Medicamentos usados para o tratamento de depressão e ansiedade: tais como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, maprotilina); inibidores seletivos de neurotransmissores (desvenlafaxina, velafaxina); inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, vortioxetina, vilazodona); inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina e serotonina (duloxetina, milnaciprano, sibutramina, levomilnaciprano); e outros medicamentos para o tratamento da depressão, como a moclobemida): Como os ISRSs afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de ISRSs com clopidogrel deve ser realizada com cautela

- Fitoterápicos: *Ginkgo biloba*, dente-de-leão (Taraxacum spp.), kava (*Piper methysticum*), astragalus (*Astragalus propinquus*), óleo de borragem (*Borago officinalis)*, óleo de semente de groselha negra *(Ribes nigrum),* anis (*Pimpinella anisum*), mirtilo (*Vaccinium myrtillus*), prímula (*Oenothera biennis* L.), guggul (*Commiphora wightii*), ulmária (*Filipendula ulmaria*), chaparral *(Larrea tridentata)*, alho (*Allium sativum), Leonurus cardiaca*, óleo de cravo (*Syzygium aromaticum*), angélica (*Angelica archangelica*), cúrcuma (*Curcuma longa*), bodelha ou fava-do-mar (Fucus vesiculosus), Scutellaria sp., espinheiro (Crataegus ssp.), unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*), alcaçus (Glycyrrhiza sp.), boldo (*Plectranthus barbatus*), *Menyanthes trifoliata,* gengibre (*Zingiber officinale*), Arnica sp.

Medicamentos que podem interagir com clopidogrel:

- Inibidores de bomba de prótons: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol: o uso concomitante de Clopin Duo com estes medicamentos é desaconselhado. O uso de omeprazol 80 mg uma vez ao dia administrado simultaneamente que o clopidogrel ou com 12 horas entre as administrações dos dois fármacos, diminuiu a exposição do metabolito ativo em 45% (dose de carga) e 40% (dose de manutenção). A diminuição foi associada a 39% (dose de carga) e 21% (dose de manutenção) de redução da

inibição da agregação plaquetária. É esperada uma interação semelhante com clopidogrel e esomeprazol. Foram observadas reduções menos pronunciadas da exposição ao metabolito com pantoprazol ou lansoprazol. As concentrações plasmáticas do metabolito ativo foram reduzidas em 20% (dose de carga) e 14% (dose de manutenção) durante o tratamento concomitante com pantoprazol 80 mg uma vez por dia. Isso foi associado a uma redução da inibição média da agregação plaquetária em 15% e 11%, respectivamente. Estes resultados indicam que o clopidogrel pode ser administrado com pantoprazol. Não existem provas de que outros medicamentos que como os bloqueadores H2 ou antiácidos interfira na atividade antiplaquetária do clopidogrel.

- Outros medicamentos que podem influenciar a eficácia clínica do clopidogrel com diminuição do efeito antiplaquetário, aumento do risco de eventos trombóticos ou de hemorragias: fluconazol, cetoconazol, cimetidina, anlodipino, clevidipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, verapamil, atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, felbamato.
- Medicamentos que podem aumentar a concentração de clopidogrel no organismo e resultar em efeitos adversos: morfina, fentanil, codeína.

Medicamentos que podem ter interação com ácido acetilsalicílico:

- Diclorfenamida: pode resultar no aumento dos níveis de salicilato.

Uricosúricos: benzobromarona, probenecide sulfinpirazona: É necessária precaução porque o AAS pode inibir o efeito dos agentes uricosúricos através de efeito competitivo pela eliminação de ácido úrico.

- Metotrexato: Devido à presença de ácido acetilsalicílico, Clopin Duo pode inibir a depuração nos rins do metotrexato, o que pode levar à toxicidade da medula óssea.
- Antiretrovirais usados para o tratamento de infecções causadas por HIV, como o efavirenz, etravirina ou tenofovir: o uso concomitante de Clopin Duo com estes medicamentos deve ser realizado com cautela, pois o AAS pode aumentar o risco de insuficiência renal.
- Medicamentos para tratamento de epilepsia: ácido valproico, valproato de sódio, carbamazepina: o uso concomitante de Clopin Duo com estes medicamentos deve ser realizado com cautela, pois o AAS pode aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos.
- Acetazolamida: devido à presença de AAS, o uso concomitante deste medicamento com Clopin Duo deve ser realizado com cautela, pois existe um risco aumentado de acidose metabólica.

- Nicorandil: O uso concomitantemente de nicorandil e AAS pode resultar em aumento do risco de complicações graves, como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia.
- Vacina contra o vírus da varicela: recomenda-se que os pacientes não recebam medicamentos contendo salicilatos (tais como Clopin Duo) por um intervalo de seis semanas após receberem a vacina contra varicela. Casos de Síndrome de Reye ocorreram após o uso de salicilatos durante infecções pelo vírus da varicela
- Substâncias químicas que podem reduzir a eficácia dos salicilatos: carbonato de alumínio, hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cálcio, aminoacetato de di-hidroxialumínio, carbonato de sódio de di-hidroxialumínio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, óxido de magnésio, trisilicato de magnésio, bicarbonato de sódio.
- Imunosupressores (ciclosporina, tacrolimo): aumento do risco de nefrotoxicidade ou falência renal aguda.
- *Tanacetum parthenium* (Feverfew): aumento do risco de efeitos adversos do ácido acetilsalicílico (gastrintestinais e renais).

Interações entre Clopin Duo e alimentos:
- Suco de toranja: por conter clopidogrel, Clopin Duo, quanto utilizado concomitantemente com suco de toranja, pode ocorrer redução da exposição do organismo à forma ativa do clopidogrel e aumentar o risco de sangramento
- Alimentos que podem aumentar risco de sangramento com clopidogrel:mirtilo, alho, ômega 3, aipo.
- Tamarindo: devido à presença de AAS, a ingestão concomitante com Clopin Duo pode resultar no aumento da toxicidade do AAS;

Interações entre Clopin Duo e álcool:
Por conter AAS, Clopin Duo, quanto utilizado concomitantemente com álcool, pode resultar em risco aumentado de sangramento gastrintestinal.

Interações entre Clopin Duo e resultados de exames laboratoriais:
- Por conter AAS, o uso de Clopin Duo pode levar a resultados falso-positivos de hemocultura fecal (teste de Guaiac) devido à possibilidade de ocorrência de sangramento gastrintestinal;
- Por conter AAS, o uso de Clopin Duo pode interferir em ensaios de mensuração, resultando em um falso aumento de determinadas substâncias, como acetaminofeno e glicose.

Interações entre Clopin Duo e tabaco

- Por conter clopidogrel, o uso concomitante de Clopin Duo e tabaco pode resultar em aumento dos efeitos antiplaquetários (de prevenção da formação de coágulos) do clopidogrel.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 meses a contar da data de sua 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.

Clopin Duo apresenta-se na forma de comprimido revestido rosa, circular, biconvexo e liso em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Clopin Duo deve ser administrado com um pouco de líquido, por via oral, com ou sem alimentos.

Clopin Duo deve ser administrado em dose única diária (1 comprimido no mesmo horário).

Pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio - IM) sem onda Q: a administração consiste em 1 comprimido ao dia de Clopin Duo. A duração ideal do tratamento não foi estabelecida. Estudos clínicos suportam o uso do medicamento por 12 meses e o benefício máximo foi alcançado com 3 meses de uso.

Pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST: a administração consiste em 1 comprimido ao dia de Clopin Duo. A terapêutica deve ser iniciada o mais cedo possível, após o início dos sintomas e prolongada por, pelo menos, quatro semanas. O benefício da combinação de clopidogrel e AAS por mais de quatro semanas não foi estudado.

Prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA) documentada (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6

meses), que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) (vide 1. INDICAÇÕES): a dose recomendada é de 1 comprimido de CLOPIN DUO ao dia. No estudo *The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE A), a mediana de tratamento foi de 3,6 anos.

Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 (enzima localizada no fígado) apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Embora uma posologia maior para estes pacientes possa aumentar a resposta antiplaquetária, 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 Renal: A combinação AAS + clopidogrel não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave; e a experiência terapêutica é limitada em pacientes com insuficiência renal leve e moderada.

Pacientes com insuficiência Hepática: A combinação AAS + clopidogrel não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática grave; e a experiência terapêutica é limitada em pacientes com doença hepática moderada, que podem ter diáteses hemorrágicas.

Pacientes que estejam atualmente controlados com doses terapêuticas equivalentes e concomitantes de ácido acetilsalicílico e clopidogrel: nesta situação, a terapia pode ser mudada diretamente para Clopin Duo.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A terapia com clopidogrel associado ao AAS versus AAS isolado foi avaliada quanto à segurança em quase 42.000 pacientes. As reações adversas clinicamente relevantes observadas em quatro estudos principais, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE (estudos que comparam clopidogrel com AAS *versus* somente AAS) são discutidas abaixo.

O sangramento é a reação mais comum relatada tanto em estudos clínicos quanto na experiência pós-comercialização; nesta última, principalmente durante o primeiro mês de tratamento.

No estudo CURE, os dados de segurança avaliaram a ocorrência de sangramentos considerados como com risco de vida (episódio de sangramento fatal ou que levou a uma redução no nível de hemoglobina de pelo menos 5 g/dL, ou causou hipotensão substancial requerendo o uso de agentes inotrópicos intravenosos, ou necessitou de uma intervenção cirúrgica, ou provocou uma hemorragia intracraniana sintomática, ou necessitou da transfusão de 4 ou mais unidades de sangue); maiores (sangramentos substancialmente incapacitantes, sangramento intraocular levando à perda da visão, sangramento necessitando da transfusão de pelo menos duas unidades de sangue) e menores (episódios que incluíram outras hemorragias que levaram à interrupção da medicação do estudo).

A ocorrência de sangramento maior foi significativamente mais comum no grupo tratado com clopidogrel (3,7%) em comparação ao grupo placebo (2,7%) e sangramentos com risco de vida ocorreram em 2,2% no grupo clopidogrel em comparação a 1,8% no grupo placebo (p=0,001). O excesso de episódios hemorrágicos maiores foram por hemorragias gastrointestinais e sangramento nos locais de punções arteriais. Não houve taxa excessiva de sangramento fatal, sangramento requerendo intervenção cirúrgica ou AVC hemorrágico.

A taxa de episódios de sangramento considerado maior ocorreu em maior proporção precocemente (no prazo de 30 dias após a randomização: 2,0% vs.1,5%) e também mais de 30 dias após a randomização: 1,7% vs. 1,1%).

O número de pacientes que necessitaram da transfusão de 2 ou mais unidades de sangue foi maior no grupo clopidogrel (2,8% do que no grupo placebo 2,2%, p 0,02). Não houve excesso significativo de episódios hemorrágicos maiores após cirurgia de revascularização do miocárdio (1,3% vs. 1,1 por cento)

O risco de sangramento considerado menor foi significativamente maior no grupo clopidogrel do que no grupo placebo (5,1% vs. 2,4%, P <0,001). O número de pacientes com trombocitopenia ou neutropenia foi semelhante nos dois grupos.

No estudo COMMIT, em geral, quando todas as hemorragias transfundidas, fatais ou cerebrais foram consideradas em conjunto, não houve risco excessivo significativo associado ao uso de clopidogrel durante o período de tratamento programado (0.58% com clopidogrel *vs* 0,55% com placebo; p = 0,59). Tampouco houve qualquer excesso dessas hemorragias nos 22.794 pacientes que receberam terapia fibrinolítica antes da randomização (0,65% vs 0,63%; p = 0,88), ou nos 11.934 pacientes com 70 anos ou mais (0,84% vs 0,72%; p = 0,48). Não houve excesso aparente de sangramentos fatais, e o excesso de sangramentos maiores não fatais não foi significativo (61 vs 51; p =

0,35). O clopidogrel foi, no entanto, associado a um pequeno, mas significativo, excesso de pequenas hemorragias, incluindo hemorragia dentária ou hematoma, de 4,7 ± 1,7 por 1000 participantes tratados (3,6% vs 3,1%; p = 0,005). Não houve tendência aparente em relação à idade no excesso de risco de hemorragias menores e maiores em conjunto: 302 (3,1%) vs 263 (2,8%) em idades inferiores a 60 anos; 304 (4,6%) vs 284 (3,8%) na faixa etária de 60 a 69 anos; e 292 (4,9%) vs 275 (4,6%) em idades mais avançadas.

No estudo ACTIVE, a taxa de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico foi significativamente menor no grupo clopidogrel do que no grupo placebo (1,9% ao ano vs. 2,8% ao ano, P <0,001). Houve um aumento não significativo na taxa de AVC hemorrágico em associação com a adição de clopidogrel à terapia com AAS, de 0,17% para 0,23% ao ano. O risco de AVC de qualquer gravidade, medido por meio do escore de Rankin modificado, foi reduzido com o uso associado de clopidogrel e AAS.

Sangramento maior ocorreu em 251 pacientes que receberam clopidogrel, em comparação com 162 pacientes que receberam placebo (2,0% ao ano vs. 1,3% ao ano; risco relativo, 1,57; IC 95%, 1,29 a 1,92; P <0,001). Com o clopidogrel, houve um excesso de 83 episódios de sangramento maior não relacionado ao acidente vascular cerebral (62 dos quais foram graves), incluindo um excesso de 13 episódios fatais. O local mais comum de hemorragia foi o trato gastrointestinal (132 episódios com clopidogrel vs 68 com placebo, para um excesso de 64 episódios com clopidogrel). Com a combinação de eventos vasculares maiores (desfecho primário) e hemorragia importante, não houve diferença significativa entre a taxa geral de eventos com AAS mais clopidogrel e a taxa com AAS isolado (968 vs. 996 eventos; risco relativo, 0,97; 95% IC, 0,89 a 1,06, P = 0,54).

No estudo CLARITY, o desfecho primário de segurança foi a taxa de sangramento maior no final do dia após a angiografia ou, se a angiografia não fosse realizada, até o dia 8 ou dia de alta do hospital (o que ocorresse primeiro). Outros desfechos de segurança incluíram as taxas de hemorragia intracraniana e de sangramento menor. As taxas do desfecho primário de segurança foram de 1,3% no grupo clopidogrel e de 1,1% no grupo placebo (p=0,64). Não houve aumento significativo no risco de hemorragia grave com clopidogrel em qualquer os subgrupos pré-especificados de acordo com o tipo de agente fibrinolítico utilizado, o tipo de heparina utilizada, idade, sexo ou peso. As taxas de sangramento maior ou a necessidade de transfusão de pelo menos duas unidades de sangue foram de 1,8% no grupo clopidogrel e 1,3% no grupo placebo (p = 0,28), e as taxas de sangramento menor ao longo do dia após a angiografia foram de 1,0 % e 0,5%, respectivamente (p = 0,17). A frequência de

hemorragia intracraniana foi de 0,5% por cento no grupo clopidogrel e 0,7% no grupo placebo (P = 0,38), não havendo diferenças significativas nas taxas de sangramento maior ou menor em 30 dias.
Entre os pacientes que foram submetidos à revascularização coronária com *bypass* por enxerto durante a internação, o tratamento com clopidogrel não foi associado a aumento significativo na frequência de sangramento maior por até 30 dias de acompanhamento (7,5%, em comparação com 7,2% no grupo placebo; p = 1,00), sendo os mesmos observados entre aqueles submetidos a revascularização do miocárdio dentro de 5 dias após a descontinuação da medicação do estudo (9,1% vs 7,9%, respectivamente).

As reações adversas que ocorreram com clopidogrel e ácido acetilsalicílico, isolados ou em combinação, durante estudos clínicos ou relatadas espontaneamente foram descritas abaixo e classificadas conforme frequência de ocorrência como comum (> 1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000), muito rara (≤ 1/10.000) ou desconhecida (cuja frequência não pode ser determinada).
*Informação relatada em publicações do ácido acetilsalicílico com frequência desconhecida.
**Informação relacionada ao clopidogrel com frequência desconhecida.

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10):
Distúrbios vasculares: hematoma.
Distúrbios respiratórios, torácicos ou do mediastino: epistaxe.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: contusão.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração: sangramento no local da punção.
Distúrbios gastrintestinais: dor abdominal, diarreia, hemorragia gastrintestinal, dispepsia.

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100):
Distúrbios do sangue e sistema linfático: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia, hemorragia intracraniana (alguns casos notificados com desfecho fatal, especialmente em pacientes idosos), parestesia, tontura.
Distúrbios oftalmológicos: hemorragia ocular (conjuntival, retiniana, intraocular).
Distúrbios gastrintestinais: úlcera gástrica e duodenal, gastrite, vômito, náusea, constipação, flatulência.

Distúrbios dermatológicos: prurido, erupção cutânea (rash), hemorragia cutânea (sangramento da pele; púrpura).
Distúrbios renais e urinários: hematúria.
Exames complementares de diagnóstico: tempo de sangramento prolongado, diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas.

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000):
Distúrbios do sangue e sistema linfático: neutropenia, incluindo neutropenia grave.
Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem.
Distúrbios gastrintestinais: hemorragia retroperitoneal.
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: ginecomastia.

Reação muito rara (≤ 1/10.000) ou desconhecida:
Distúrbios do sangue e sistema linfático: púrpura trombocitopênica trombótica, insuficiência na medula óssea*, anemia aplástica, pancitopenia, bicitopenia*, agranulocitose, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, granulocitopenia, anemia, anemia hemolítica em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)*.
Distúrbios cardíacos: Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica / infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico* ou clopidogrel**.
Distúrbios do sistema imunológico: choque anafilático*, doença do soro, reações anafilactóides, reação cruzada de hipersensibilidade ao fármaco entre tienopiridinas (tais como ticlopidina, prasugrel)**; síndrome autoimune da insulina, que pode levar a hipoglicemia grave, particularmente em pacientes com subtipo HLA DRA4 (reação imunológica que pode levar à queda de insulina no sangue, mais frequente na população japonesa); agravamento dos sintomas alérgicos, alergia alimentar*.
Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia*, gota*.
Distúrbios psiquiátricos: alucinações, confusão.
Distúrbios do sistema nervoso: alterações gustativas, ageusia.
Distúrbios do ouvido e labirinto: perda de audição*, tinido*.
Distúrbios vasculares: hemorragia grave, hemorragia da incisão operatória, vasculite (incluindo púrpura de Henoch-Schönlein*), hipotensão.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: hemorragia do trato respiratório (hemoptise, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonite intersticial, edema pulmonar não cardiogênico com uso crônico e no contexto de uma reação de hipersensibilidade devido ao ácido acetilsalicílico*, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais: hemorragia gastrintestinal e retroperitoneal com desfecho fatal, pancreatite, distúrbios gastrintestinais superiores (esofagite, ulceração esofágica, perfuração, gastrite erosiva, duodenite erosiva, úlcera gastro-duodenal, com ou sem perfurações); distúrbios gastrintestinais inferiores (úlceras no intestino delgado [jejuno e íleo] e grosso [cólon e reto], colite e perfuração intestinal)*; sintomas gastrintestinais superiores* como gastralgia. Estas reações gastrintestinais relacionadas ao ácido acetilsalicílico podem ou não estar associadas à hemorragia, e podem ocorrer com qualquer dose de ácido acetilsalicílico e em pacientes com ou sem sintomas de alerta ou história prévia de eventos gastrintestinais*. Colite (incluindo colite ulcerativa ou linfocítica), estomatite, pancreatite aguda no contexto de uma reação de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico*.

Distúrbios hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, lesão hepática principalmente hepatocelular*, hepatite, aumento das enzimas hepáticas*, alterações dos parâmetros laboratoriais de função hepática, hepatite crônica*.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite bolhosa (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de *Stevens Johnson*, eritema multiforme), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema, síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos por síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DRESS), erupção cutânea eritematosa ou esfoliativa, urticária, eczema, líquen plano, erupção fixa medicamentosa*.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: hemartrose (sangramento músculo-esquelético), artrite, artralgia, mialgia.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal*, insuficiência renal aguda (especialmente em pacientes com insuficiência renal existente, descompensação cardíaca, síndrome nefrítica ou tratamento concomitante com diuréticos)*, glomerulonefrite, elevação dos níveis de creatinina sanguínea.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: febre, edema*.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos 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.

A ingestão aguda até 150 mg/kg ou 6,5 g de ácido acetilsalicílico, o que for menor, não foi associada a toxicidade significativa. A superdosagem pode resultar em morbidade e mortalidade significativas.

Sintomas de toxicidade moderada: desconforto gastrointestinal, zumbido, taquipneia e alcalose respiratória. Toxicidade grave: acidose metabólica, hiperpnéia, diaforese, febre, estado mental alterado, convulsões, coma, edema cerebral, edema pulmonar e morte. Sintomas de sobredosagem crônica se apresentam de forma mais insidiosa e podem ser sutis, especialmente em idosos, e podem consistir principalmente em manifestações neurológicas, como confusão, delírio e agitação. Coagulopatia, lesão hepática e disritmias são complicações raras de sobredosagem grave.

Tratamento de emergência: transferência imediata a uma unidade hospitalar especializada, lavagem gástrica, administração de carvão ativado, controle do equilíbrio ácido-base, possibilidade de hemodiálise em intoxicação grave, perdas líquidas devem ser repostas, tratamento sintomático, diurese alcalina para obter um pH da urina entre 7,5 e 8,0. Deve-se considerar diurese alcalina forçada quando a concentração de salicilato no plasma for maior que 300 mg/L (2,2 mmol/L).

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0718
Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

achē
mais vida para você

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/12/2020	-	10458 – NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos 75 mg + 100 mg