

MODELO DE TEXTO DE BULA

PLAVIX®

bissulfato de clopidogrel

USO ADULTO

Forma farmacêutica e de apresentação

PLAVIX 75 mg - cartucho com 7,14, 28 ou 98 comprimidos revestidos

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bissulfato de clopidogrel 97,875 mg*

excipientes q.s.p..... 1 comp.

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

* Equivale a 75 mg de clopidogrel base.

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

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

PLAVIX 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, PLAVIX 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

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

Prazo de validade

Impresso na embalagem

Ao comprar qualquer medicamento verifique o prazo de validade. Não use remédio com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, você poderá prejudicar sua saúde.

Gravidez e lactação

Apenas o médico pode decidir sobre o uso de PLAVIX durante a gravidez e lactação. Assim, informe imediatamente ao médico se houver suspeita de gravidez, durante ou após o uso da medicação. Informar também ao médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. PLAVIX pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento nem troque de medicação sem o conhecimento de seu médico, pois isto poderá prejudicar o tratamento de sua doença.

Reações adversas

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias

PLAVIX 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

PLAVIX está contra-indicado em pacientes com alergia ao clopidogrel ou a qualquer outro componente do produto. Também está contra-indicado em pacientes com úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

Informe seu médico caso seja portador de úlcera péptica ou de qualquer outra doença capaz de causar sangramento. Em função do Plavix 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.

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

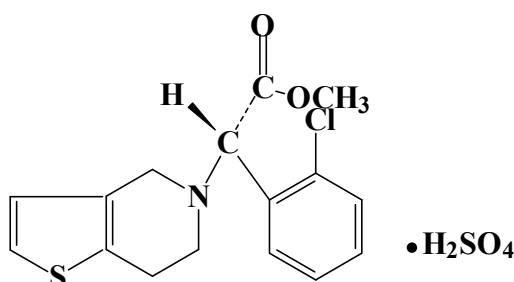
INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características

PLAVIX (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°.

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

Mecanismo de Ação

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

Propriedades Farmacológicas.

O clopidogrel inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (ADP) ao seu receptor plaquetário e a subsequente ativação do complexo glicoprotéico GP IIb/IIIa, produzida pelo ADP, inibindo, assim, a agregação plaquetária. A biotransformação do clopidogrel é necessária para produzir a inibição da agregação plaquetária. O clopidogrel também inibe a agregação plaquetária induzida por outros agonistas, através do bloqueio da amplificação da ativação plaquetária pelo ADP liberado. O clopidogrel não inibe a atividade da fosfodiesterase.

O clopidogrel age modificando irreversivelmente o receptor do ADP plaquetário. Consequentemente, as plaquetas expostas ao clopidogrel são afetadas de forma permanente e a recuperação da função plaquetária normal ocorre de acordo com a reposição das plaquetas pelo organismo.

A inibição dose-dependente da agregação plaquetária pode ser observada, de forma estatisticamente significativa, duas horas após dose única via oral de PLAVIX. Doses repetidas de 75 mg de PLAVIX por dia inibem, de forma substancial, a agregação plaquetária induzida pelo ADP no primeiro dia e esta inibição atinge progressivamente seu estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais após 5 dias, em geral.

Farmacocinética e Metabolismo

Após doses repetidas de 75 mg de clopidogrel (base) por via oral, este é rapidamente absorvido. No entanto as concentrações plasmáticas da substância inalterada são muito baixas, em geral inferiores aos limites de quantificação (0,00025 mg/l), após duas horas de administração. A absorção é de pelo menos 50%, baseada na excreção urinária de metabólitos do clopidogrel. O clopidogrel é extensivamente metabolizado no fígado e o seu principal metabólito circulante é um derivado do ácido carboxílico, que também não possui atividade sobre a agregação plaquetária. Representa cerca de 85% da concentração plasmática dos compostos relacionados à molécula inalterada. Os níveis plasmáticos deste metabólito (aproximadamente 3mg/l após doses repetidas via oral de 75mg) ocorreram aproximadamente 1 hora após a administração.

O clopidogrel é uma pró-droga. O metabólito ativo, um derivado tiol, é formado através da oxidação do clopidogrel para o 2-oxo-clopidogrel, seguido de hidrólise. O passo oxidativo é principalmente regulado pelas isoenzimas, 2B6 e 3A4 do citocromo P450 e

em menor extensão pelo 1A1, 1A2 e 2C19. O metabólito ativo tiol, que foi isolado *in vitro*, liga-se rápida e irreversivelmente aos receptores plaquetários, inibindo a agregação plaquetária. Este metabólito não foi detectado no plasma.

Após administração oral de clopidogrel marcado com ^{14}C , em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes, nos 5 dias após a dose. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante foi de 8 horas, após administração única e em doses repetidas.

A farmacocinética e farmacodinâmica do clopidogrel foram avaliadas em um estudo de dose única e múltipla com indivíduos saudáveis e com cirrose (Classe “Child-Pugh” A ou B). A dose diária de 75mg por 10 dias foi segura e bem tolerada. A C_{max} do clopidogrel com a dose única e em estado de equilíbrio nos pacientes com cirrose foi muitas vezes mais alta que aquela observada com os indivíduos normais.

No entanto, os níveis plasmáticos do principal metabólito ativo juntamente com o efeito do clopidogrel sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP e o tempo de sangramento foram comparáveis entre os dois grupos de pacientes estudados.

Estes resultados indicam que não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com cirrose “Child-Pugh” classe A ou B.

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

Absorção e Distribuição: O clopidogrel é rapidamente absorvido após administração oral de doses repetidas de 75 mg, com um pico de nível plasmático de aproximadamente 3 mg/l do principal metabólito circulante, ocorrendo aproximadamente 1 hora após a dosagem.

A farmacocinética do principal metabólito circulante é linear (concentrações plasmáticas aumentam em proporção à dose) considerando-se doses entre 50 a 150 mg de clopidogrel.

O clopidogrel e o seu principal metabólito circulante ligam-se reversivelmente *in vitro* às proteínas do plasma humano (98% e 94%, respectivamente). A ligação não é saturável *in vitro* na concentração de 100mcg/ml.

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

Populações Especiais

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

Pacientes com Insuficiência Renal: Após doses repetidas de 75 mg diários de PLAVIX, os níveis plasmáticos do principal metabólito circulante foram menores em pacientes com insuficiência renal severa (“clearance” de creatinina de 5 a 15 ml/min) em comparação a pacientes com insuficiência renal moderada (“clearance” de creatinina de 30 a 60 ml/min) ou com indivíduos normais. Embora a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP tenha sido menor (25%) do que aquela observada em voluntários saudáveis, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de

indivíduos sadios que receberam 75 mg de PLAVIX por dia. Além disso, todos os pacientes tiveram uma boa tolerância clínica.

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

Raça: As diferenças farmacocinéticas em função da raça não foram estudadas

Estudos Clínicos

A segurança e eficácia de clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos vasculares foi avaliada através de dois estudos duplos-cegos: o estudo CAPRIE, uma comparação do Plavix com aspirina e o estudo CURE, uma comparação do Plavix com placebo, ambos administrados em combinação com ácido acetilsalicílico e outra terapia padrão.

O estudo CAPRIE incluiu 19.185 pacientes com infarto do miocárdio recente (até 35 dias), acidente vascular cerebral isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou doença arterial periférica estabelecida. Os pacientes foram randomizados para o grupo de clopidogrel na dose de 75mg/dia ou de ácido acetilsalicílico na dose de 325mg/dia e foram acompanhados por 1 a 3 anos, com média de 1,6 anos.

O clopidogrel reduziu significativamente a incidência de novos eventos isquêmicos (combinação da ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou morte vascular) quando comparado ao ácido acetilsalicílico: 939 eventos com clopidogrel e 1020 com ácido acetilsalicílico, com 8,7% de redução do risco relativo, na análise de intenção de tratamento ($p= 0,043$) e 9,4% na análise durante o tratamento ($p= 0,046$).

Durante o curso do estudo foi observado uma tendência favorável quanto ao efeito do clopidogrel na redução do número de pacientes que sofreram infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte vascular quando cada um deles foi considerado separadamente. A maior redução foi no número de pacientes com infarto do miocárdio fatal ou não fatal (redução do risco relativo de 19,2%).

O estudo CURE incluiu 12562 pacientes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio sem onda Q) apresentando quadro de dor precordial ou sintomas consistentes com isquemia dentro das 24 horas.

Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas pelo menos duas vezes acima do limite normal.

Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de 300 mg em dose de ataque seguido de dose diária de 75 mg) ou placebo e foram acompanhados por um ano. Os pacientes também receberam Ácido acetilsalicílico (em dose única diária de 75 mg a 325 mg) e outra terapia padrão, como por exemplo heparina.

O uso de inibidores GPIIb/IIIa não foram permitidos por 3 dias anteriores a randomização. Ao final de 12 meses, o número de pacientes que apresentou desfecho primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou AVC isquêmico, foi de 582

(9,3%) no grupo tratado com Plavix e 719 no grupo placebo (11,41%) com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com Plavix ($p=0,00009$).

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

Indicações

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

Síndrome Coronária Aguda

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

Contra-indicações

PLAVIX 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 Gerais

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos durante o tratamento.

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

Em pacientes de alto risco de eventos isquêmicos que apresentaram ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral recente, 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.

PLAVIX 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 PLAVIX.

Os pacientes devem ser orientados a informar ao médico ou dentista que estão fazendo uso de PLAVIX, antes de qualquer procedimento cirúrgico ou uso de outro medicamento. Qualquer sangramento anormal também deverá ser informado.

Raramente têm sido reportados casos de púrpura trombocitopênica após pequena exposição ao clopidogrel. Ela se caracteriza por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, podendo estar associada com sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A púrpura trombocitopênica é uma condição clínica potencialmente fatal requerendo pronto tratamento, incluindo plasmaferese (troca plasmática).

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

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

Por causa do aumento de risco de sangramento a administração de warfarin com clopidogrel precisa ser avaliada com cautela.

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, Plavix 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 PLAVIX.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Interações medicamentosas

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

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

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 Plavix e ácido acetilsalicílico (75 – 325mg uma vez ao dia) tem sido feita por mais de um ano.

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico com voluntários sadios usando PLAVIX, não houve necessidade de se alterar a dose de heparina. PLAVIX não alterou o efeito da heparina sobre o tempo de coagulação. A co-administração de heparina não alterou o efeito inibidor do PLAVIX 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, rt-PA e heparina foi estudada em pacientes com histórico de infarto do miocárdio recente. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar aquela observada quando foi administrado concomitantemente rt-PA e heparina com ácido acetilsalicílico. A segurança da co-administração de clopidogrel e agentes trombolíticos não foi estabelecida e, portanto, deve ser realizada com cautela.

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 varfarin e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela.

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

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

Outras terapias concomitantes: outros estudos clínicos foram conduzidos concomitantemente com clopidogrel e outras medicações, de modo a investigar as possíveis interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Não foi observada alteração farmacodinâmica significativa quando da administração concomitante de PLAVIX e atenolol e nifedipina, assim como atenolol e nifedipina simultaneamente. A atividade farmacodinâmica de PLAVIX não foi

significativamente influenciada pela co-administração de fenobarbital, cimetidina ou estrogênio.

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

Dados de estudos em microssomas hepáticos de seres humanos indicaram que o clopidogrel pode inibir a isoenzima CYP 2C9 do sistema citocromo P450. Esta ação pode, levar a um aumento nos níveis plasmáticos de medicamentos como a fenitoína, tolbutamida, torsemida, tamoxifeno, fluvastatina, e muitos agentes antiinflamatórios não esteroidais que são metabolizados pelo CYP2C9.

Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamina podem ser co-administrados com clopidogrel de forma segura.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos nos estudos 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, antiepiléticos e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Reações Adversas

A segurança de PLAVIX foi avaliada em mais de 17.500 pacientes, dos quais mais de 9.000 pacientes foram tratados por um ano ou mais. O clopidogrel na dose de 75mg/dia foi bem tolerado em comparação ao ácido acetilsalicílico na dose de 325mg/dia em um vasto estudo clínico controlado (CAPRIE). A tolerabilidade do PLAVIX foi similar à do ácido acetilsalicílico independentemente da idade, sexo e raça. Os eventos adversos clinicamente importantes observados durante os estudos CAPRIE e CURE estão descritos a seguir:

Hemorragicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e ácido acetilsalicílico foi de 9,3%. A incidência de casos graves foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o ácido acetilsalicílico. Em pacientes que receberam PLAVIX, as hemorragias gastrointestinais ocorreram a uma taxa de 2,0%. Nos pacientes que receberam ácido acetilsalicílico, a taxa correspondente foi 2,7%. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação 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 em ambos os grupos foram: púrpura/equimoses e epistaxe (hemorragia nasal). Outros efeitos adversos menos frequentemente relatados foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival). A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com PLAVIX comparada a 0,5% com o ácido acetilsalicílico.

No estudo CURE houve um aumento de sangramentos 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.

O aumento do risco de vida 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 maiores sem risco de vida 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 maiores para clopidogrel e ácido acetilsalicílico foi dose dependente com o uso de ácido acetilsalicílico (<100mg: 2,6%, 100-200mg: 3,5%, > 200mg: 4,9%) assim como os maiores sangramentos no grupo do 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 cinco dias antes da cirurgia (4,4% clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs. 5,3% placebo + ácido acetilsalicílico). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia sem interrupção 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.

Hematológicos:

No estudo CAPRIE, foi observado, neutropenia severa (< 0,450 g/l) em quatro pacientes com PLAVIX (0,04%) e em dois pacientes com o ácido acetilsalicílico (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam PLAVIX 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 PLAVIX, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de PLAVIX 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 ≤ 30 g/l.

No estudo CURE, a ocorrência da trombocitopenia ou neutropenia foram significativamente semelhantes em ambos os estudos, 19 com clopidogrel e ácido acetilsalicílico vs. 24 com placebo e ácido acetilsalicílico e 3 vs 3, respectivamente.

Outras reações adversas, clinicamente relevantes foram reunidas nos estudos CAPRIE e CURE com uma incidência 0,1% assim como todas as reações adversas graves, com incidência < 0,1% que são apresentadas abaixo.

As freqüências de ocorrência são definidas utilizando a seguinte convenção: comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), muito rara (1/10000).

Sistema Nervoso Central e Periférico:

- Incomum: cefaléia, lipotímia, parestesia

- **Raro: vertigens**

Gastrointestinais:

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

Pele e anexos:

- **Incomum: rash e prurido**

Sangue:

- **Incomum: leucopenia, neutropenia e eosinofilia**

Plaquetas e distúrbios da coagulação:

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

Reações Adversas após o início da comercialização:

Sangue e desordens do 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 trombocitopenica.**

Sistema imune:

- **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 hépato-biliares:

- **Muito raro: hepatite, insuficiência hepática aguda, bilirrubinemia e elevação das enzimas hepáticas**

Pele de tecido subcutâneo:

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

Aparelho músculo-esquelético, tecido cognitivo e medula óssea:

- **Muito raro:** artralgia, artrite e mialgia

Distúrbios urinário e renal:

- **Muito raro:** glomerulopatia

Alterações gerais:

- **Muito raro:** febre

Alterações Laboratoriais:

- **Muito raro:** alteração no teste de função hepática e aumento da creatinina.

Posologia

A dose recomendada de PLAVIX é de 75 mg uma vez ao dia (um comprimido ao dia) concomitante ou não às refeições.

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

Síndrome Coronária Aguda

Para pacientes com Síndrome Coronária Aguda sem elevação do segmento ST (angina instável ou infarto do miocárdio sem presença de onda Q), Plavix 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 Plavix. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com Síndrome Coronária Aguda, também recebeu heparina em altas doses (ver estudo clínico).

Plavix pode ser administrado com ou sem alimentos.

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, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve a moderada. (ver Farmacologia Clínica: Populações especiais).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: VIDE RÓTULO E/OU CARTUCHO

M.S. - 1.1300.1002

Farm. Resp: Antonia de A. Oliveira
CRF-SP Nº 5854

SAC:0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

LOGOTIPO SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

Fabricado por:

Sanofi Winthrop Industrie – Ambarès-França

Embalado por:

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA

R. Conde Domingos Papais, 413 – Suzano – SP - CEP 08613-010
CNPJ. 02.685.377/0008-23 - Indústria brasileira

IB 010206 C