

PLAQUEVIX
bissulfato de clopidogrel

EMS S/A

Comprimido Revestido

75 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

PLAQUEVIX
bissulfato de clopidogrel

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos embalagem contendo 14, 28 ou 98* comprimidos revestidos.

*Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bissulfato de clopidogrel*97,875 mg

Excipiente**: q.s.p. 1 com rev

*Equivalente a 75 mg de clopidogrel base.

** (maltodextrina, celulose microcristalina, dióxido de silício, crospovidona, beenato de glicerila, hipromelose + macrogol + dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

PLAQUEVIX é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em:

Fibrilação atrial

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de clopidogrel é derivada de cinco estudos duplo-cegos envolvendo mais de 88000 pacientes: o estudo CAPRIE [clopidogrel vs ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com risco de eventos isquêmicos], uma comparação de clopidogrel com AAS, e o estudo CURE (clopidogrel na angina instável para prevenir eventos isquêmicos recorrentes), o CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como terapia de reperfusão adjuntivo-trombólise no IM) e os estudos COMMIT/CCS-2 (estudo de clopidogrel e metoprolol no IM/segundo estudo cardíaco chinês) e o estudo ACTIVE-A (estudo do clopidogrel com irbesartana na

prevenção de eventos vasculares na fibrilação atrial) comparando clopidogrel com placebo, ambos administrados em associação com AAS e outra terapia padrão.

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

O estudo CAPRIE (CAPRIE Steering Committee, 1996) incluiu 19185 pacientes e comparou clopidogrel (75 mg/dia) com AAS (325 mg/dia). Os pacientes randomizados apresentavam: 1) IM recente (até 35 dias), 2) AVC isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou 3) DAP estabelecida. Os pacientes receberam tratamento randomizado por, em média, 1,6 anos (máximo de 3 anos).

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

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

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

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

O estudo CURE (The CURE Trial Investigators, 2001) incluiu 12562 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q) apresentando quadro de dor precordial ou sintomas consistentes com isquemia dentro das 24 horas. Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

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

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

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

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

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

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

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

O estudo CLARITY incluiu 3491 pacientes com IM com elevação de ST com início a menos de 12 horas e com tratamento trombolítico planejado. Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (dose de ataque de 300 mg, seguido de 75 mg/dia) ou placebo até angiografia, alta ou Dia 8. Os pacientes também receberam AAS (dose de ataque de 150 a 325 mg seguido de 75 a 162 mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina por 48 horas. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias.

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

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

O estudo COMMIT incluiu 45852 pacientes com sintomas suspeitos de IM há menos de 24 horas, com anormalidades no ECG (isto é, elevação ST, depressão ST, bloqueio do ramo esquerdo). Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (75 mg/dia) ou placebo, em combinação com AAS (162 mg/dia), por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que acontecer primeiro.

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

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

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

Fibrilação atrial

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

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

O estudo ACTIVE-A (N=7554) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS (N=3.772) a placebo + AAS (N=3782).

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

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

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

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

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS.

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

Doses repetidas de 75 mg por dia apresentaram inibição substancial na agregação plaquetária induzida pelo ADP a partir do primeiro dia e esta inibição aumentou progressivamente e atingiu o estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais dentro de 5 dias, em geral.

Farmacocinética

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

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

Metabolismo: o clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterasas conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P-450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. *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_{max} 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_{max} ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação: após administração oral de clopidogrel marcado com ¹⁴C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75 mg, o clopidogrel

apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética: a CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxoclopidogrel). Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do 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 resposta antiplaquetária usando 300 mg seguido de 75 mg/dia e 600 mg seguido de 150 mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71% comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300 mg/75 mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5 $\square$ M) 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 600mg/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 $\square$ M) 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=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), 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 ($\geq$ 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 PLAQUEVIX, em pacientes com insuficiência renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 mL/min), a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi menor (25%) que aquela observada em voluntários saudáveis, porém, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de indivíduos saudáveis que receberam 75 mg de PLAQUEVIX 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 PLAQUEVIX por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática severa, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP foi semelhante à observada em indivíduos saudáveis. A média de prolongamento do tempo de sangramento também foi semelhante nos dois grupos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios hematológicos e sangramento

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide Reações Adversas). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas, e em pacientes que estejam sob tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

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

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

Acidente vascular cerebral recente

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

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

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

Hemofilia adquirida

Hemofilia adquirida tem sido relatada após o uso de clopidogrel. Em casos confirmados de prolongamento isolado do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) com ou sem sangramento, hemofilia adquirida deve ser considerada. Pacientes com

diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida devem ser monitorados e tratados por especialistas e clopidogrel deve ser descontinuado.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

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

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”). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas médias a severas, tais como: rash, angioedema, ou reações hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.

Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter um maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Monitoramento para sensibilidade cruzada é aconselhado.

Populações especiais

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

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

Pacientes com intolerância a açúcar

Este produto contém maltodextrina (fonte de glicose) como excipiente na sua composição. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contate-o antes de tomar este medicamento.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas

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

Gravidez e lactação

PLAQUEVIX não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

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

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

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

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

Anticoagulantes injetáveis: como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

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

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

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais

Foram detectados muito raramente alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos

PLAQUEVIX pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PLAQUEVIX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido, rosa, circular biconvexo e chanfrado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PLAQUEVIX deve ser administrado com líquido, por via oral. PLAQUEVIX pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Nas situações de IM e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de PLAQUEVIX é de 75 mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda: Para pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), PLAQUEVIX deve ser iniciado com dose de ataque de 300 mg e mantido com uma dose única diária de 75 mg. O ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 325 mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com PLAQUEVIX. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com SCA, também receberam heparina.

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

Fibrilação atrial

O PLAQUEVIX deve ser administrado em dose única diária de 75 mg. O AAS (75-100 mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide item eficácia clínica).

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

Populações especiais

Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 (enzima localizada no fígado) apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de clopidogrel deve ser considerado, porém a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

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

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

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Distúrbios hemorrágicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos graves foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrointestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% vs 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas graves foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% vs 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

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

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

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

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

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

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

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

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

Distúrbios hematológicos:

No estudo CAPRIE, foi observado, neutropenia grave (< 0,450 g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS tiveram contagem de neutrófilos igual a zero.

Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.

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

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

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

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

Sistema nervoso central e periférico:

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

Gastrintestinais:

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

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:

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

Pele e anexos:

- Incomum: *rash* e prurido.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial

- Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:

As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

Sangue e sistema linfático:

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

Sistema imunológico:

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

Alterações psiquiátricas:

- Confusão, alucinação.

Sistema nervoso:

- Alteração no paladar

Sistema vascular:

- Vasculite, hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

- Broncoespasmo, pneumonia intersticial, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:

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

Distúrbios hepatobiliares:

- Hepatite (não infecciosa), insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:

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

Aparelho músculo-esquelético, tecido conectivo e medula óssea:

- Artralgia, artrite, mialgia.

Distúrbios urinários e renais:

- Glomerulopatia.

Sistema Reprodutivo e distúrbios da mama:

- Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:

- Febre.

Investigações:

- Teste de função hepática anormal e aumento da creatinina sanguínea

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação 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 de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subsequentes complicações hemorrágicas. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do tempo de sangramento, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0235.1021

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio

CRF-SP nº 19.710

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia/SP

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800-191914

www.ems.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/07/2013	0583060/13-5	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.
16/10/2013	0872534/13-9	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertência e Precauções. - Quais os males este medicamento pode me causar? - Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.
20/03/2014	0204413/14-7	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Advertência e Precauções. - Interações Medicamentosas - Quais os males este medicamento pode me causar? - Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.

29/05/2014	0428453/14-4	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação as frases de alerta, conforme preconizado na RDC 47/2009.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.
17/07/2014	0571187/14-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alteração nos itens: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.
30/01/2015	0088587/15-8	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alteração nos itens: COMPOSIÇÃO / O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.

30/01/2015	0088787/15-1	(10756) – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade					Inclusão da frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.
23/03/2015	N/A	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Alteração nos itens: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 75 mg em embalagem contendo 14, 28 comprimidos e embalagem hospitalar com 98 comprimidos.