



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-45482323-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-45482323-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI -AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL 75 mg; aprobada por Certificado N° 47.494.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI -AVENTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-54380181-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-54379401-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.494, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-45482323-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.28 15:43:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.28 15:43:35 -03:00

**PLAVIX® 75mg
CLOPIDOGREL**
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Plavix® 75mg contiene:

Clopidogrel 75 mg

Excipientes: Aceite de ricino hidrogenado; Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa; Macrogol 6000; Manitol; **Recubrimiento:** Opadry rosado tipo 32K 14834 (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo), Cera carnauba: c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico/antiplaquetario.

Código ATC: B01AC04

INDICACIONES

- PLAVIX® está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en:

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida:

Para pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebro vascular reciente (ACV) o enfermedad arterial periférica establecida, clopidogrel ha demostrado que reduce la tasa de eventos finales combinados de nuevo accidente cerebro vascular isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

Síndrome coronario agudo:

- Para pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio (IM) sin onda Q, inclusive aquellos que deben ser tratados médicamente y los que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *stent*) o cirugía de by-pass arterial coronario (CABG, por sus siglas en Inglés), se ha demostrado que Clopidogrel disminuye la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria; en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Para pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se ha demostrado que clopidogrel disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto o accidente cerebro vascular; en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- PLAVIX® está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular

En pacientes con fibrilación auricular (FA) con riesgo aumentado de sufrir eventos vasculares, quienes pueden recibir terapia con antagonistas de la Vitamina K (AVK), los AVK han demostrado estar asociados con mejores beneficios clínicos que el ácido acetilsalicílico (AAS) solo o que con la combinación de clopidogrel y AAS para la reducción de accidentes cerebrovasculares.

En pacientes con fibrilación auricular (FA) quienes tienen al menos un factor de riesgo de sufrir eventos vasculares y quienes no pueden recibir terapia con AVK (por ejemplo, riesgo específico de sangrado, imposibilidad de cumplir con el monitoreo del Rango Internacional Normalizado (RIN) según criterio médico, o en los que el uso de AVK no es apropiado), el clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y

tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular. Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa del criterio de evaluación compuesto por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM), eventos embólicos sistémicos fuera del SNC (Sistema Nervioso Central), o muerte vascular, principalmente a expensas de la disminución de los eventos cerebrovasculares (Léase "Farmacodinamia").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES

Propiedades Farmacodinámicas

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. El clopidogrel tiene que ser metabolizado por las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la consiguiente activación del complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa mediada por el ADP, en virtud de lo cual inhibe la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas quedan afectadas durante el resto de su vida útil (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad consistente con la renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas del ADP también resulta inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Dado que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

La dosis repetida de 75 mg/día produjo un grado sustancial de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP a partir del primer día; esto aumentó progresivamente y alcanzó el estado de equilibrio entre el día 3 y el día 7. En el estado de equilibrio, el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día fue de entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría regresaron gradualmente a valores iniciales, generalmente dentro de los 5 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

Farmacocinética

Absorción

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos pico de clopidogrel no modificado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/mL después de una dosis única oral de 75 mg) se presentó aproximadamente 45 minutos después de la dosificación. La absorción es de por lo menos 50%, con base en la excreción urinaria de los metabolitos del clopidogrel.

Distribución

El clopidogrel y el principal metabolito circulante (inactivo) se ligan de forma reversible *in vitro* a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). La unión es no saturable *in vitro* hasta una concentración de 100 mg/L.

Metabolismo

El clopidogrel es extensivamente metabolizado por el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo*, es metabolizado a través de dos vías metabólicas principales: Una mediada por esterasas y que por hidrólisis produce su derivado inactivo el ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. El clopidogrel se metaboliza primero al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel se traduce en la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. El metabolito activo se forma principalmente por la CYP2C19 con contribuciones de otras enzimas CYP, incluida la CYP1A2, la CYP2B6 y la CYP3A4. El metabolito tiol activo que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo es dos veces mayor después de una dosis única de carga de 300mg de clopidogrel así como después de una dosis de mantenimiento de 75mg/día por 4 días. La C_{máx} ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

Eliminación

Luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con C¹⁴ en seres humanos, cerca de 50% se excretó por la orina y alrededor de 46% por las heces en el intervalo de 120 horas posteriores a la dosificación. Después de una dosis única oral de 75 mg, el clopidogrel tiene una vida media

cercana a las 6 horas. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante (inactivo) fue de 8 horas después de administración única y repetida.

Farmacogenética

La CYP2C19 está involucrada en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo con el genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional en tanto que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayor parte de los alelos de función reducida en personas de raza blanca (85%) y metabolizadores lentos en asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados a, el CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Un paciente que es metabolizador lento presentará pérdida de la función de dos alelos tal como se mencionó arriba.

Las frecuencias publicadas para genotipos de metabolizadores lentos CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay exámenes disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó la farmacocinética y la respuesta antiagregante utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado estable). No fueron observadas diferencias sustanciales en la exposición al metabolito activo ni al promedio de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo se redujo en un 63-71% comparada con los metabolizadores rápidos. Luego del esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, la respuesta antiplaquetaria disminuyó en los metabolizadores lentos en un promedio de IAP (5µM de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5), en comparación con la IAP de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores lentos recibieron un esquema de dosificación de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue de 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en los metabolizadores lentos que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, por los resultados de los estudios clínicos, un esquema de dosificación adecuado para esta población de pacientes.

De acuerdo con los resultados anteriores, en un meta-análisis que incluyó 6 estudios con 335 pacientes tratados con clopidogrel en estado estable, se demostró que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 75% para los metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) se disminuyó con diferencias en IAP de 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos de pacientes tratados con clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados. Sin embargo, ha habido una serie de análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel, para los cuales los resultados de genotipificación fueron: CURE (n=2721); CHARISMA (n=2428); CLARITY-TIMI 28 (n=227); TRITON-TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como una serie de estudios de cohorte publicados.

En TRITON-TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes, ya sean metabolizadores intermedios o lentos, obtuvo una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro vascular) o trombosis del stent comparados con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohorte (Simon), se observó un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares únicamente en metabolizadores lentos, en comparación con metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE_A y un estudio de cohorte (Trenk), no se observó incremento en la tasa de eventos basándose en el perfil del metabolizador.

Ninguno de estos análisis fue de tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados en los metabolizadores lentos.

Población especial

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel en estas poblaciones especiales.

Sexo: En un pequeño estudio en que se compararon hombres y mujeres se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. En un estudio clínico controlado de gran tamaño (clopidogrel vs. ácido acetilsalicílico en pacientes en riesgo de eventos isquémicos: CAPRIE), la incidencia de eventos del resultado clínico, otros eventos adversos clínicos y anormalidad de los parámetros de laboratorio clínico fue similar en hombres y mujeres.

Ancianos: En los voluntarios ancianos (≥ 75 años) comparados con voluntarios sanos jóvenes no hubo diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No se necesita hacer ajustes a la dosificación en los ancianos.

Niños: No hay información disponible.

Deterioro de la función hepática: Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día durante 10 días en pacientes con deterioro grave de la función hepática, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de sangría también fue similar en los dos grupos.

Deterioro de la función renal: Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina de 5 a 15 mL/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos; sin embargo, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a la de voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel al día.

Origen étnico: La prevalencia de alelos de CYP2C19 que dan lugar a metabolismo intermedio y deficiente de CYP2C19 difiere de acuerdo con el origen étnico (véase farmacogenética, sección de Acción Farmacológica). En la bibliografía se dispone de pocos datos sobre poblaciones asiáticas que permitan valorar la implicación clínica de determinar el genotipo de esta CYP sobre los eventos del resultado clínico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Plavix® 75mg comprimidos recubiertos: se administra como dosis única diaria.

- **Síndrome Coronario Agudo:**
 - Para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 75 mg una vez al día en combinación con 75 mg a 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) al día. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo, recibieron también heparina.
 - Para pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez al día, administrada en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede ser iniciado con o sin dosis de carga (en el estudio CLARITY se usaron 300 mg).
Como dosis de mantenimiento, clopidogrel debe ser administrado como toma diaria única de 75 mg con o sin alimentos. Para esta dosis, se encuentran disponibles comprimidos de 75 mg.
- **Infarto del miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida.**
Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg
- **Fibrilación auricular**
Clopidogrel debe administrarse como una dosis diaria de 75 mg. AAS (75-100 mg diarios) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel (Léase "Farmacodinamia, Estudios clínicos").

Farmacogenética

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis mayor (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos, incrementa la respuesta antiplaquetaria (Léase "Propiedades Farmacocinéticas y Farmacogenética"). Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía

CYP2C19. Con los resultados de los ensayos clínicos, no se ha establecido un régimen de dosis adecuado para esta población de pacientes.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y la eficacia en la población pediátrica no han sido establecidas (Léase "Farmacodinamia, Eficacia Clínica / Estudios clínicos").

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal: No es necesario el ajuste de dosis (Léase "Precauciones, Farmacocinética: Poblaciones Especiales").

Forma de administración: Por vía oral. Puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal
- Lactancia (Léase "Lactancia").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Sangrado y desórdenes hematológicos**

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase "Reacciones Adversas"). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía y otras patologías y en pacientes que reciben tratamiento con ácido acetilsalicílico, heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inductores potentes de CYP2C19. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no se recomienda la terapia antiplaquetaria triple (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para la prevención secundaria del ictus en pacientes con ictus isquémico agudo no cardioembólico o TIA (Ataque Isquémico Transitorio) (ver Interacciones, Sección Interacciones con otros medicamentos). Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser descontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o accidente cerebrovascular (ACV), quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto, esta combinación se debe realizar con precaución, fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia adquirida

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del Tiempo Parcial de Tromboplastina activada (aPTT por sus siglas en inglés) con o sin sangrado, debe considerarse hemofilia adquirida. Pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser tratados y manejados por especialistas, y debe discontinuarse el tratamiento con clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19 (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica). Hay disponibles pruebas para identificar genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido. (Léase "Farmacogenética; Posología y Modo de administración").

Reactividad cruzada entre las tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que se ha reportado reactividad cruzada entre las tienopiridinas. Reacciones alérgicas de moderadas a severas pueden ser causadas por tienopiridinas, tales como rash (erupciones), angioedema, o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que han desarrollado una reacción alérgica o hematológica previa a una tienopiridina pueden tener riesgo incrementado de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda monitoreo por reactividad cruzada.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Excipientes

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos asociados con riesgo de sangrado: Hay un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de fármacos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución (Ver sección Advertencias y Precauciones).

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel, trombolíticos y heparina fue evaluada en pacientes con infarto agudo del miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente agentes trombolíticos y heparina con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa: debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y los inhibidores de la GP IIb/IIIa, su administración concomitante deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: en un estudio clínico realizado con sujetos sanos, clopidogrel no generó la necesidad de modificar la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de heparina y clopidogrel deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes orales: debido al riesgo incrementado de sangrado, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel, deberá realizarse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: el ácido acetilsalicílico no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por el clopidogrel, pero clopidogrel potenció el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Sin embargo, la

administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante un día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducida por el clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de clopidogrel y AAS deberá realizarse con precaución, aunque el clopidogrel y el ASA (75-325 mg una vez al día) se han administrado juntos hasta por un año.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios de interacción con otros AINE, en el presente no está claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. La coadministración de clopidogrel y AINEs, deberá realizarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs): dado que los ISRSs afectan la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRSs con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por acción de la CYP2C19, sería de esperar que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima diera lugar a una reducción de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el uso concomitante con fármacos que inhiben de manera potente o moderada la vía CYP2C19 (ej., omeprazol). (Léase "Advertencias y Precauciones", "Farmacogenética" y "Farmacocinética"). Si un inhibidor de la bomba de protones se va a utilizar concomitantemente con clopidogrel, considerar el uso del que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19, tal como el pantoprazol.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 45% (Día 1) y 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron conjuntamente. El promedio de la inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM ADP fue disminuida en un 39% (24 horas) y en un 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron conjuntamente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel, los resultados fueron similares, lo que indica que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser producida por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrado con un esquema de dosis mayores de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg/día), se observó un grado de interacción similar a los señalados en los otros estudios. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria estaban en los mismos niveles que el clopidogrel administrado solo a las dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos se les administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con pantoprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 20% (Día 1) y 14% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron concomitantemente. El promedio de la inhibición de la agregación plaquetaria se disminuyó en un 15% (24 horas) y 11% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron concomitantemente. Estos resultados indican que el clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó dos esquemas de dosis de clopidogrel (Dosis de carga de 600 mg, seguida de 150 mg/día durante 6 días seguidos de 75 mg/día hasta 30 días vs. dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día hasta 30 días). Un subanálisis (n=18432) correlacionó el uso de inhibidores de la bomba de protones (principalmente omeprazol y lanzoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria, y no ha demostrado interacción entre clopidogrel y el uso de inhibidores de la bomba de protones para el criterio de evaluación primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) o cualquier de los criterios de evaluación secundario (incluyendo trombosis del stent).

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o con ambos. Además, la actividad

farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el grado de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato de CYP2C19) o el RIN en pacientes que reciben terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de sangrado debido a los efectos independientes sobre la hemostasis. Sin embargo, en altas concentraciones in vitro, clopidogrel inhibe CYP2C19. Es poco probable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de sustancias como fenitoína, tolbutamida y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y la tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel en forma segura.

Fármacos sustrato de CYP2C8: se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición de repaglinida en voluntarios sanos.

Los estudios in vitro han demostrado que el aumento de la exposición de repaglinida, se debe a la inhibición de CYP2C8 por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con fármacos depurados principalmente por el metabolismo de CYP2C8 (por ej. repaglinida, paclitaxel) debe ser realizada con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en grandes estudios clínicos como el CAPRIE y el CURE recibieron una variedad de medicación concomitante incluyendo diuréticos, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia de reemplazo hormonal y antagonistas del GPIIb / IIIa, sin evidencias de interacciones adversas clínicamente significativas.

Al igual que otros inhibidores orales de P2Y₁₂, la administración concomitante de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico. La relevancia clínica es desconocida. Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieran la administración concomitante de morfina u otros agonistas opioides.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC, área bajo la curva, por sus siglas en inglés) y 1,3 veces (C_{max}, concentración máxima por sus siglas en inglés) después de la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{max} después de administraciones repetidas. de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día y en conejos en dosis hasta de 300 mg/kg al día y no han revelado evidencias de deterioro de la fertilidad o daños fetales debidos al clopidogrel.

No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de una respuesta humana, este fármaco no deberá ser empleado durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una necesidad claramente definida.

Lactancia

Los estudios en ratas han demostrado que el clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan por la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los bebés durante la lactancia, se debe adoptar una decisión sobre la discontinuación de la lactancia o la discontinuación del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

A) EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

Trastornos hemorrágicos

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte fue significativamente más alto con clopidogrel+AAS comparado con placebo+AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel+AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo+AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel+AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel+AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio CLARITY, la incidencia de sangrados mayores (definida como hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel+AAS y placebo+AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT el índice general del sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las

tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Trastornos hematológicos

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección. Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros casos de recuento de plaquetas ≤ 30 G/L han sido reportados

En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación, se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con una incidencia < 0,1% así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia <0,1 %.

La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente ≥ 10 %; Frecuente ≥ 1 y <10 %; Poco frecuente $\geq 0,1$ y <1 %; Raro $\geq 0,01$ y <0,1 %; Muy raro <0,01 % y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles).

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raros: vértigo.

Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, estreñimiento, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

Trastornos de sistema reticulo-endotelial y de la línea leucocitaria

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

B) INFORMACIÓN OBTENIDA DESDE LA COMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas se han calificado bajo los encabezados de clase de sistema-órgano.

Las frecuencias para las siguientes reacciones adversas son desconocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- Casos severos de sangrado principalmente en la piel, músculo esquelético, ojos (conjuntiva, ocular, retina) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal), agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), hemofilia A adquirida (frecuencia muy rara).

Trastornos cardíacos

- Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis (angina alérgica vasospástica / infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al clopidogrel.

Trastornos del sistema inmunológico

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel)
- Síndrome de Insulina Autoinmune, que puede provocar hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

Trastornos psiquiátricos

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Frecuencia muy rara: Alteraciones del gusto, ageusia

Trastornos vasculares

- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica (frecuencia muy rara).

Trastornos gastrointestinales

- Colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Hepatitis (no infecciosa), falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda), síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo y óseo

- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Glomerulopatía.

Trastornos del aparato reproductivo y mamas

- Ginecomastia.

Trastornos generales y en el lugar de administración

- Fiebre.

Exploraciones complementarias

- Evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS

No se ha observado un deterioro del desempeño en la conducción de vehículos o psicométrico después de la administración de clopidogrel.

ESTUDIOS CLINICOS/ EFICACIA CLINICA

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 estudios doble ciego en más de 88000 pacientes: el estudio CAPRIE, (clopidogrel vs. aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos), una comparación de clopidogrel con ácido acetil salicílico (AAS,) y los estudios CURE (clopidogrel en Angina Inestable para Prevenir Eventos Isquémicos), CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como Terapia Adyuvante de Reperusión - Trombólisis en el Infarto de Miocardio) y COMMIT/CCS-2 (clopidogrel y metoprolol en estudio de infarto de miocardio / segundo estudio cardíaco chino) y en estudio ACTIVE-A (Estudio de clopidogrel en fibrilación auricular con irbesartán para la prevención de eventos vasculares), una comparación de clopidogrel frente a placebo, ambos fármacos en combinación con AAS y otras terapias estándar.

Infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebrovascular (ACV) reciente o enfermedad arterial periférica establecida.

El estudio **CAPRIE** fue un estudio de 304 centros, internacional, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 19185 pacientes que comparó a PLAVIX® (75 mg diarios) con AAS (325 mg diarios). Los pacientes randomizados presentaban: 1) antecedentes recientes de infarto de miocardio (dentro de los 35 días); 2) antecedentes recientes de accidente cerebrovascular isquémico (dentro de los 6 meses) con al menos una semana de signos neurológicos residuales; o 3) enfermedad arterial periférica establecida. Los pacientes recibieron el tratamiento randomizado durante un promedio de 1,6 años (máximo de 3 años). El resultado primario del ensayo fue el tiempo transcurrido hasta que se produjo el primer accidente cerebrovascular isquémico nuevo (fatal o no), el nuevo infarto de miocardio (fatal

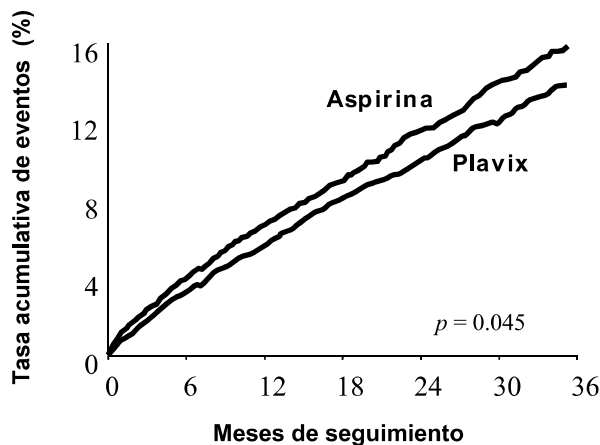
o no), u otra muerte vascular. Todas las muertes no fácilmente atribuibles a causas no vasculares fueron clasificadas como vasculares.

PLAVIX® se asoció con una menor incidencia en los resultados de eventos de cada clase. La reducción del riesgo real (9,8% vs. 10,6%) fue del 8,7%, $P=0,045$. Se obtuvieron resultados similares cuando se contaron la mortalidad por todas las causas y los accidentes cerebrovasculares por todas las causas en lugar de la mortalidad vascular y los accidentes isquémicos (reducción del riesgo 6,9%). En los pacientes que sobrevivieron a un accidente cerebrovascular o a un infarto de miocardio durante el estudio, la incidencia de los eventos subsiguientes volvió a ser inferior en el grupo PLAVIX®.

La aspirina es en sí misma efectiva (vs. Placebo) al reducir eventos cardiovasculares en pacientes con infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares recientes por lo que la diferencia entre PLAVIX® y placebo, a pesar de no haberse medido directamente, es considerable.

Las curvas que muestran el índice global de eventos aparecen en la Figura 1. Las curvas de eventos se separaron pronto y continuaron divergiendo durante el período de seguimiento de 3 años.

Figura 1: Eventos Vasculares Fatales o No Fatales en el Estudio CAPRIE



A pesar de que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para evaluar el beneficio relativo de PLAVIX® sobre el AAS en los subgrupos individuales de pacientes, el beneficio pareció ser mayor en pacientes que se habían incorporado al estudio por enfermedad vascular periférica (especialmente aquellos que también tenían antecedentes de infarto de miocardio) y menor en los pacientes con accidente cerebrovascular. En pacientes que se incorporaron al estudio sobre la única base de un infarto de miocardio reciente, PLAVIX® no fue numéricamente superior al AAS.

Síndrome coronario agudo

El estudio **CURE** incluyó 12562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) y que se presentaron dentro de las 24 horas siguientes al inicio del episodio más reciente de dolor precordial o síntomas compatibles con isquemia. Los pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) o placebo y fueron tratados hasta el plazo de un año. Los pacientes también recibieron AAS (75-325 mg una vez por día) y otras terapias estándar como heparina. No se permitió el uso de inhibidores de GPIIb/IIIa durante tres días antes de la randomización.

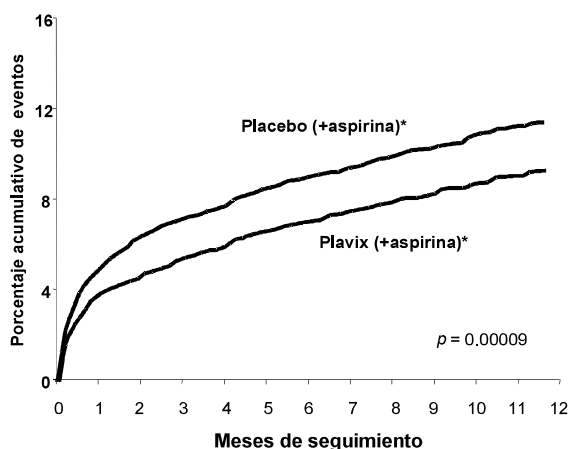
El número de pacientes que experimentaron el resultado primario (muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular) fue 582 (9,30%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 719 (11,41%) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 20% (IC del 95% de 10%-28%; $p=0.00009$) para el grupo tratado con PLAVIX® (ver Tabla 2).

Al finalizar los 12 meses, la cantidad de pacientes que experimentaron el resultado coprimario (muerte CV, IM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria) fue 1035 (16,54%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 1187 (18,83%) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 14% (IC del 95% de 6%-21%), ($p=0,0005$) para el grupo tratado con PLAVIX®.

En el grupo tratado con **PLAVIX®**, cada componente de los dos puntos finales primarios (muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, isquemia refractaria) ocurrió con menor frecuencia que en el grupo tratado con placebo.

Figura 2: Muerte Cardiovascular, Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular en el Estudio CURE

Muerte cardiovascular, Infarto de Miocardio, Accidente Cerebrovascular



* Se utilizaron otras terapias estándar según la necesidad

Los beneficios de clopidogrel sulfato hidrogenado se mantuvieron durante todo el curso del ensayo (hasta 12 meses). (Ver Figura 2).

En CURE, el uso de PLAVIX® se asoció con una menor incidencia de muerte CV, IM o accidente cerebrovascular en poblaciones de pacientes con características diferentes (edad, género, raza, enzimas cardíacas elevadas, depresión del ST >1,0mm, diabetes, IM previo, ACV previo).

Los beneficios asociados con PLAVIX® fueron independientes del uso de otras terapias cardiovasculares agudas y a largo plazo, que incluyen heparina/HBPM (heparina de bajo peso molecular), inhibidores IV de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), agentes hipolipemiantes, betabloqueantes e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). La eficacia de PLAVIX® se observó independientemente de la dosis de aspirina. El uso de anticoagulantes orales, drogas antiplaquetarias no incluidas en el estudio y AINES no estaba permitido en CURE. El uso de PLAVIX® en CURE se asoció con una disminución en el uso de terapia trombolítica e inhibidores de GPIIb/IIIa y no produjo ningún impacto en el número de pacientes tratados con CAGB o PCI (con o sin *stent*).

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la seguridad y la eficacia de clopidogrel han sido evaluadas en dos estudios randomizados, doble ciego, con control de placebo, **COMMIT** (un amplio estudio de resultados que se realizó en China) y **CLARITY** (un estudio de soporte de un punto final secundario realizado a nivel internacional).

El ensayo randomizado, doble ciego, con control de placebo **CLARITY** incluyó 3491 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas del inicio de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST y estaban planificados para terapia trombolítica. Los

pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (dosis de carga de 300 mg, seguidos de 75 mg/día) o placebo hasta la angiografía, el alta o el Día 8. Los pacientes también recibieron aspirina (150 a 325 mg como una dosis de carga, seguidos por 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y, cuando fue necesario, heparina durante 48 horas. A los pacientes se les realizó un seguimiento durante 30 días.

El punto final primario fue la aparición combinada de una arteria ocluida relacionada con infarto (definido como Flujo de Grado 0 ó 1 por TIMI) en el angiograma previo al alta, o muerte o infarto recurrente de miocardio en el momento de iniciarse la angiografía coronaria. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos 89,5% heparina, 78,7% betabloqueantes, 54,7% inhibidores de la ECA y 63% estatinas.

La cantidad de pacientes que alcanzaron el punto final primario fue de 262 (15,0%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 377 (21,7%) en el grupo de placebo, pero la mayoría de los eventos se relacionaron con el punto final secundario de permeabilidad del vaso.

El número total de pacientes con un evento componente (arteria relacionada al infarto ocluida, muerte o IM recurrente) fue mayor que el número de pacientes con un evento compuesto porque algunos pacientes tenían más de un único tipo de evento componente.

El ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño factorial 2x2 **COMMIT** incluyó 45.852 pacientes que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas con sospecha de infarto de miocardio con anormalidades del ECG (es decir, elevación del segmento ST, depresión del segmento ST o bloqueo de rama izquierda del haz de His). Los pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (75 mg/día) o placebo, en combinación con aspirina (162 mg/día), durante 28 días o hasta que se produjera el alta del hospital, lo que ocurriera primero.

Los puntos finales co-primarios fueron la muerte por cualquier causa y el primer acontecimiento de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte.

PLAVIX® redujo de manera significativa el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p = 0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, accidente cerebrovascular o muerte en un 9% ($p=0,002$).

El efecto de PLAVIX® no difirió de manera significativa en varios subgrupos previamente especificados (sexo, edad al ingresar, horas desde el inicio, PAS, ritmo cardíaco, agente fibrinolítico administrado, Índice de pronóstico, asignación a metoprolol). Además, el efecto fue similar en los subgrupos no previamente especificados que incluyeron aquellos basados en la ubicación del infarto, la clase Killip o antecedentes de IM.

Tales análisis de subgrupos deben interpretarse con mucha cautela.

Desescalación de agentes inhibidores de P2Y₁₂ en ACS

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS)- TOPIC y TROPICAL- SCA – con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y₁₂ más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis *post-hoc* demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de P2Y₁₂ más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL – SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

TOPIC (*Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome coronario agudo*)

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador PSY₁₂ más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con IAMEST o IAMSEST o angina inestable (TAPD desescalado (n=322); TAPD sin cambios (n=323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos ($p = 0,36$), mientras que la hemorragia BARC ≥ 2 ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9,3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23,5%) en el grupo de TAPD sin cambios ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (Prueba de capacidad de respuesta a la Inhibición Plaquetaria del Tratamiento Antiplaquetario Crónico para Síndrome Coronario Agudo).

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) (n = 1309), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) (n = 1309), en combinación con AAS (<100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11.5 meses.

Los pacientes desescalados se sometieron a pruebas de hiperreactividad plaquetaria (PRP). Si la PRP ≥ 46 unidades, los pacientes se volvieron a escalar a prasugrel 5 o 10 mg/d durante 11.5 meses; si la PRP <46 unidades, los pacientes continuaron con clopidogrel 75 mg/día durante 11.5 meses. Por lo tanto, el brazo de desescalado guiado tenía pacientes con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Todos los pacientes continuaron con aspirina y fueron seguidos durante un año.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad – Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2.5% en el grupo de desescalado frente al 3.2% en el grupo de control, p no inferioridad = 0.0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC ≥ 2 (5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ($p = 0.23$). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ($p = 0,14$).

Fibrilación auricular

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A estudios separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo

para eventos vasculares. Basados en los criterios de inclusión, los médicos incluyeron pacientes en ACTIVE-W si eran candidatos a terapia con antagonista de la Vitamina K (VKA) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían recibir terapia VKA porque estaban impedidos o no querían recibir el tratamiento.

El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K fue más efectivo que con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE_A (N=7554) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó clopidogrel 75 mg/día + AAS (N=3772) con placebo + AAS (N=3782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg. Los pacientes fueron tratados hasta 5 años.

Los pacientes randomizados en el programa ACTIVE, fueron aquellos que presentaban fibrilación auricular documentada, es decir, ya sea fibrilación auricular permanente o por lo menos 2 episodios intermitentes de FA en los últimos 6 meses, y tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad \geq 75 años o edad entre 55 y 74 años y requirieran terapia con drogas para diabetes mellitus, o IM previo documentado, o insuficiencia arterial coronaria documentada; tratamiento para la hipertensión sistémica, accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (TIA), o embolismo sistémico fuera del SNC, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular $<$ 45%, o enfermedad vascular periférica documentada. La puntuación media CHADS₂ (Evaluación del riesgo de stroke en Fibrilación Auricular) fue de 2.2 (rango 0-6).

El 73% de los pacientes incluidos en el estudio ACTIVE-A no pudieron tomar antagonistas de la vitamina K debido a evaluación médica, incapacidad para cumplir con el monitoreo de RIN (internacional normalised ratio), predisposición a caídas o traumatismo de cráneo, o riesgo específico de sangrado; para el 26% de los pacientes la decisión del médico se basó en la falta de voluntad del paciente para tomar antagonistas de la vitamina K.

La población de paciente incluyó un 41,8 % de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6 % de las pacientes tenían \geq 75 años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la ECA, y el 25,4 % estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (periodo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular) fue 832 (22,1 %) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4 %) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1 %; el 95 % CI del 2,4 % hasta 19,1 %; $p=0,013$), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8 %) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8 %) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativa, 28,4 %; IC 95 %, 16,8 % hasta 38,3 %; $p=0,00001$).

Estudios pediátricos

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró un beneficio clínico de clopidogrel en los recién nacidos e infantes con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación arterial sistémico-pulmonar paliativa.

En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación arterial sistémico-pulmonar paliativa fueron randomizados para recibir 0.2 mg/kg/día de clopidogrel (n=467) o placebo (n=439) junto con la terapia concomitante de base hasta el momento de la cirugía correspondiente a la segunda etapa. El tiempo medio entre la anastomosis paliativa y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron AAS concomitante (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el punto final primario que consistía en muerte, trombosis de la anastomosis o intervención cardíaca relacionada antes de los 120 días de edad después de un evento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo placebo). (Léase "Posología y Modo de Administración, Poblaciones Especiales"). El sangrado fue la reacción adversa más

frecuentemente informada en ambos grupos, clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la tasa de sangrado entre los grupos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología animal

Estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto en los sistemas: Nervioso Central, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y renal.

Toxicidad aguda

En dosis muy altas (≥ 1500 mg/kg), se reportó una mala tolerabilidad en ratas, ratones y babuinos.

Toxicidad crónica

Durante los estudios preclínicos en ratas y babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia en muy altas dosis (más de 300 veces la dosis terapéutica de 75 mg/día sobre una base de mg/kg) fueron: gastritis agudas, erosiones gástricas y/o vómitos. En dosis más bajas, se observó en ratones, ratas y babuinos, un aumento del peso del hígado asociado con aumento del nivel del colesterol en plasma en ratas y babuinos, y una ligera hipertrofia del retículo endoplásmico liso en hepatocitos centro-lobulillares de rata. No se observaron cambios histopatológicos en ratones o babuinos. Los resultados hepáticos fueron consecuencia de un efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas observadas a altas dosis, fenómeno que generalmente se reconoce como no relevante en humanos que reciben dosis terapéuticas más bajas. Después de un año de tratamiento a dosis que representen, al menos 7 veces (ratas) o entre 10 o 23 veces (babuinos) la exposición en humanos a dosis clínicas, ninguno de estos efectos se ha observado.

Carcinogenicidad

No hubo evidencia de tumorigenicidad cuando clopidogrel se administró durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis de hasta 100 mg/kg/día, lo que ofrece una exposición plasmática 25 veces mayor a la humana a la dosis diaria recomendada de 75 mg/día.

Genotoxicidad

Clopidogrel fue ensayado en diferentes estudios sobre genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.

Teratogenicidad y Trastornos de la fertilidad

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y que no posee efecto teratógeno en la rata ni en el conejo (en dosis de hasta 52 veces la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m²)

Cuando se administró a ratas en período de lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radiactivamente, han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados con la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

Signos y síntomas: La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y en consecuencia posible complicaciones hemorrágicas. En caso de observar sangrados, debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado.

Manejo: No se ha encontrado ningún antídoto para la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse para algunos países al final del prospecto).

PRESENTACIONES

Plavix® 75 mg comprimidos recubiertos: Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

No todas estas presentaciones pueden estar disponibles en su país.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas**

Elaborado en: SANOFI WINTHROP Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: 011-4732-5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 47.494

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica

INDUSTRIA FRANCESA

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

REFERENCIA:

Clopidogrel_CCDSv32_17Feb2022

REVISIÓN LOCAL: PLAVIX_PI_sav014/Abr22 – 07-Abril-22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-45482323 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.31 13:25:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.31 13:25:52 -03:00

**PLAVIX® 75mg
CLOPIDOGREL**

Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta

Industria Francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido de la Información para el paciente:

1. ¿Qué es **PLAVIX®** y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar **PLAVIX®**
3. ¿Cómo tomar **PLAVIX®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **PLAVIX®**
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES PLAVIX® Y PARA QUE SE UTILIZA?

Clopidogrel, el principio activo de los comprimidos de Plavix®, pertenece a un grupo de fármacos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son estructuras diminutas, más pequeñas que los glóbulos rojos y blancos, que se agregan produciendo la coagulación de la sangre. Al prevenir dicha agregación, los antiagregantes plaquetarios reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos en el interior de los vasos sanguíneos (proceso denominado trombosis).

Plavix® está indicado como un antiagregante plaquetario, para prevenir o reducir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) alterados por procesos como la aterotrombosis, que puede provocar efectos trombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o muerte).

Se le ha prescrito Plavix® para ayudar a prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de estos eventos graves ya que posiblemente:

- Usted esté sufriendo un proceso que produce alteración de las arterias (también denominado aterosclerótico) y/o,
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral (accidente cerebrovascular) o sufre una enfermedad denominada arteriopatía periférica, y/o
- Usted ha sufrido un tipo de angina de pecho grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio”. En este caso es posible que también su médico le haya prescrito simultáneamente ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos) y/o
- Tiene un latido del corazón irregular, una enfermedad llamada “fibrilación auricular”, y no puede tomar medicamentos conocidos como “anticoagulantes orales” (antagonistas de la vitamina K) que previenen la formación de nuevos coágulos e impiden el crecimiento de los coágulos que existen. Le habrán dicho que los “anticoagulantes orales” son más eficaces que el ácido acetilsalicílico o que el uso combinado de Plavix® y el ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito Plavix® más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar “anticoagulantes orales” y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

2. ANTES DE TOMAR Plavix®
NO tome Plavix® (contraindicaciones):

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Plavix (ver lista de excipientes).

- Si padece una hemorragia activa, como úlcera gástrica o hemorragia intracraneal.
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.
- Si está en período de lactancia.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Plavix®.

Tenga especial cuidado con Plavix® (advertencias y precauciones):

Si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación, avise a su médico antes de tomar Plavix®:

- Si está en una situación de riesgo de hemorragias tales como:
 - Padece de un trastorno médico que le supone un riesgo de hemorragias (como úlcera gástrica).
 - Padece una anomalía sanguínea que predispone a hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
 - Ha padecido una herida grave recientemente.
 - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
- Si usted está tomando otro tipo de medicación (*Léase "Uso de otros medicamentos"*).
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.
- Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.
- Si usted padece o ha padecido un accidente cerebrovascular isquémico reciente, Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), o es un metabolizador lento del Citocromo P450 2C19 (CYP2C19).
- Si usted está tomando clopidogrel, solo o en combinación con AAS, el sangrado puede tomar más tiempo del usual en detenerse, por lo tanto, debe reportar cualquier sangrado inusual (sitio y duración) a su médico.
- Debe informar a sus médicos y odontólogos que está tomando clopidogrel antes de programar cualquier cirugía (porque puede ser necesario suspender Plavix® 5 a 7 días antes de la cirugía).

Plavix no está pensado para ser administrado a niños y adolescentes menores de 18 años.

Se ha descrito un porcentaje pequeño de individuos que metabolizan el medicamento de manera diferente, haciéndose menos efectivo el resultado del tratamiento.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Plavix®. Si se queda embarazada mientras está tomando Plavix®, consulte a su médico inmediatamente.

Lactancia:

Si usted se encuentra en periodo de lactancia natural no debe tomar Plavix®.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

No es probable que Plavix® altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Uso de otros medicamentos:

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Plavix® o viceversa. Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. La administración conjunta de Plavix® con warfarina (un fármaco utilizado para disminuir la coagulación sanguínea) no está recomendada.

Debe informar expresamente a su médico si Ud. está tomando antiinflamatorios no esteroides, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de los músculos o articulaciones, o si usted recibe cualquier otro medicamento utilizado para disminuir la coagulación sanguínea, como por ejemplo heparina.

Su médico debe estar informado si usted toma antidepresivos pertenecientes a la familia de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRSs), como paroxetina, fluoxetina, sertralina,

venlafaxina, citalopram, escitalopram, ya que este tipo de medicamentos aumentan el riesgo de sangrado.

Informe a su médico si usted está en tratamiento con drogas depuradas principalmente por el metabolismo de CYP2C8 (por ej. repaglinida, paclitaxel, entre otras).

Si Ud. ha sufrido angina de pecho grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito Plavix® en combinación con ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe ser consultado con su médico.

El uso concomitante de medicamentos usados para disminuir el ácido del estómago llamados inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol) debe ser evitado en lo posible y consultar a su médico pues podría haber reducción en los niveles del metabolito activo de clopidogrel.

La relevancia clínica de esta interacción es incierta. De ser necesario el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones con clopidogrel, se sugiere el uso por ejemplo de pantoprazol. Debe informar específicamente a su médico si toma rosuvastatina (utilizada para reducir su nivel de colesterol).

Mientras reciba tratamiento con Clopidogrel, debe informar a su médico antes de que le receten cualquier tratamiento con opioides.

Debe informar específicamente a su médico si toma medicamentos que pueden aumentar su riesgo de hemorragia, como: otros agentes antiplaquetarios

Uso con alimentos y bebidas

Los alimentos/ bebidas no tienen influencia. Plavix® puede tomarse con o sin alimentos.

Información importante sobre algunos componentes de Plavix®

Este producto contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa.

Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento. Este producto contiene lactosa, precaución en pacientes diabéticos

El aceite de ricino hidrogenado puede causar malestar digestivo o diarrea.

3 - ¿CÓMO TOMAR Plavix®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Plavix® de su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis habitual es de un comprimido de Plavix® 75mg al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos. Su médico le indicará si debe agregar otros medicamentos como por ejemplo ácido acetilsalicílico.

Debe tomar la medicación regularmente cada día a la misma hora.

Además, si Ud. ha sufrido angina de pecho grave su médico puede recetarle 300 mg de Plavix® (4 comprimidos de Plavix® 75 mg) para iniciar el tratamiento en el hospital.

En caso de que se le programe una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental), deberá informar a su médico u odontólogo que está tomando Plavix®.

Duración del tratamiento:

Usted deberá tomar Plavix® durante el tiempo que su médico continúe recetándoselo.

Si Usted toma más Plavix® del que debiera:

Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias hospitalario más próximo, debido al aumento del riesgo de sangrado.

Si olvidó tomar Plavix®:

Si olvida tomarse una dosis de Plavix®, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido enseguida y el siguiente, a la hora habitual. Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para reemplazar la que se ha olvidado.

Interrupción del tratamiento con Plavix®:

No interrumpa su tratamiento. Contacte con su médico antes de suspenderlo. Si se le ha suspendido temporalmente el medicamento, consulte a su médico cuando puede reiniciarlo

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos Plavix® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran

Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son sangrado, como hematomas, hemorragia nasal, sangre en orina, hemorragia estomacal o intestinal. En un número reducido de casos también se han comunicado; sangrado de vasos de los ojos, sangrado intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

Otros efectos adversos comunicados con Plavix® son:

- Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, constipación, náuseas, vómitos, indigestión o ardor, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), ulcera, perforación de una ulcera;
- Vértigos, dolor de cabeza, disminución de la presión arterial, confusión, alucinaciones;
- Trastornos cutáneos tales como erupciones, escozor y prurito, hinchazón en la boca, ampollas en la piel, reacciones alérgicas generalizadas,
- Dolor articular, dolor muscular, fiebre, trastornos o pérdida del gusto de las comidas;
- Dificultad para respirar, en ocasiones asociadas a tos;
- Retención de líquidos.
- Aumento del tamaño de las mamas en pacientes de género masculino.
- Aparición súbita de pequeñas protuberancias en la piel rodeadas de enrojecimiento, pruriginosas, en distintas zonas del cuerpo (generalizada) acompañadas de fiebre y alteraciones de laboratorio
- Síndrome de Kounis (angina vasoespástica alérgica / infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción alérgica. Síntomas persistentes de bajos niveles de azúcar en la sangre.

Contacte inmediatamente a su médico si usted padece:

- Fiebre, signos de infección o debilidad, ya que puede ser debido a un descenso raro, en ciertas células sanguíneas.
- Signos de problemas hepáticos como coloración amarilla de ojos y/o piel (ictericia), asociada o no a sangrado y/o confusión.

Si sufre sangrado prolongado mientras está tomando Plavix®, si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto se relaciona con el mecanismo de acción del medicamento. Para cortes o heridas de menor importancia, como por ejemplo durante el afeitado, no tiene relevancia. Sin embargo, en caso de duda, consulte con su médico inmediatamente

Si aprecia efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE PLAVIX®

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice Plavix® si observa cualquier signo de deterioro.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de PLAVIX® 75 mg

El principio activo es clopidogrel

Cada comprimido recubierto contiene: 75 mg de clopidogrel para administración oral.

Los demás componentes son: manitol, hidroxipropil celulosa, polietilenglicol 6000, celulosa microcristalina, aceite de ricino hidrogenado, lactosa, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo, cera carnauba, c.s.

APARIENCIA

Los comprimidos de Plavix® 75 mg son redondos, biconvexos de color rosa, están recubiertos con película y llevan grabados en una cara el número "75" y en la otra con el número "1171".

PRESENTACIONES:

Plavix®75mg comprimidos recubiertos: Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
No todas estas presentaciones pueden estar disponibles en su país.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas**

Elaborado por: Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565
Carbon Blanc Cedex, Francia

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo,
Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: 011 - 4732-5000

Esp. med. aut. por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 47.494

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica

INDUSTRIA FRANCESA

*ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O
COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.*

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde
0800-333-1234.**

REFERENCIA: Clopidogrel_CCDSv32_17Feb2022

REVISIÓN LOCAL: PLAVIX_PIL_sav014/Abril22 - 12-Abril-22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-45482323 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.31 13:25:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.31 13:25:01 -03:00