Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°: 9730

BUENOS AIRES, 17 NOV. 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011374-15-2 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 – 300 mg (equivalente a 391,5 mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel), aprobada por Certificado Nº 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 Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 198 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg – 300 mg (equivalente a 391,5 mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel), aprobada por Certificado Nº 47.494 y Disposición Nº 7297/98, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 72 a 89, 114 a 131 y 156 a 173 (75 mg), 96 a 108, 138 a 150 y 180 a 192 (300 mg), para los prospectos y de fojas 90 a 95, 132 a 137 y 174

a 179 (75 mg), 109 a 113, 151 a 155 y 193 a 197 (300 mg), para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7297/98 los prospectos autorizados por las fojas 72 a 89 y 96 a 108 y la información para el paciente autorizada por las fojas 90 a 95 y 109 a 113, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.494 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011374-15-2

DISPOSICIÓN Nº 9730

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 9730 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.494 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg – 300 mg (equivalente a 391,5 mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7297/98.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009131-98-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3160/15.	Prospectos de fs. 72 a 89, 114 a 131 y 156 a 173 (75 mg), 96 a 108, 138 a 150 y 180 a 192 (300 mg), corresponde desglosar de fs. 72 a 89 y 96 a 108. Información para el paciente de fs. 90 a 95, 132 a 137 y 174 a 179 (75 mg), 109 a 113, 151 a 155 y 193 a 197

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		(300 mg), corresponde desglosar de fs. 90 a 95 y 109 a 113.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.494 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..17 NOV. 2015

Expediente Nº 1-0047-0000-011374-15-2

DISPOSICIÓN Nº 9730

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

SANOFI

ORIGINAL

9730

17 NOV. 2015

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

PLAVIX® 75 mg
CLOPIDOGREL 75 mg
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 perjudicarles.
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® 75 mg** y para qué se utiliza
2. Antes de tomar **PLAVIX® 75 mg**
3. Cómo tomar **PLAVIX® 75 mg**
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de **PLAVIX® 75 mg**
6. Información adicional

1. QUÉ ES PLAVIX® 75 mg Y PARA QUE SE UTILIZA

Clopidogrel, el principio activo de los comprimidos de **PLAVIX® 75 mg**, 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® 75mg se administra para prevenir 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 o muerte).

Se le ha prescrito **PLAVIX® 75mg** para ayudar a prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de estos eventos graves ya que:

- Usted sufre un proceso que produce alteración de las arterias (también denominado ateroesclerótico) y,
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada arteriopatía periférica, o
- Usted ha sufrido un tipo de angina de pecho grave, conocida como "angina inestable" o "infarto de miocardio". En este caso es posible que también su médico le haya prescrito simultáneamente ácido acetilsalicílico (aspirina) sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.
- 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

2. ANTES DE TOMAR PLAVIX® 75 mg

NO tome PLAVIX® 75 mg

- Si es hipersensible (alérgico) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de **PLAVIX® 75mg** (ver punto 6).
- Si padece una hemorragia activa, como úlcera de estómago.
- 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® 75 mg**.

Tenga especial cuidado con PLAVIX® 75 mg:

Si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación, avise a su médico antes de tomar **PLAVIX® 75 mg**:

- Si está en una situación de riesgo de hemorragias tales como:
  - padece de algún trastorno médico que le supone un riesgo de hemorragias (como una úlcera de estómago).
  - 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).
  - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- **Si usted está tomando otro tipo de medicación (*Léase "Uso de otros medicamentos"*).**
- **Si padece enfermedades del hígado o del riñón.**
- Si padece intolerancia, déficit o mala absorción a la lactosa o galactosa o deficiencia de alguna de sus enzimas (Lapp lactasa) no debería tomar este medicamento.

PLAVIX® 75 mg 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

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar **PLAVIX®**. Si queda embarazada mientras está tomando **PLAVIX® 75 mg**, consulte a su médico inmediatamente.

Lactancia

Si usted se encuentra en periodo de lactancia natural no debe tomar **PLAVIX® 75 mg**. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

No es probable que **PLAVIX® 75 mg** altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de **PLAVIX® 75 mg** o viceversa. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La administración conjunta de **PLAVIX® 75 mg** con warfarina (un fármaco utilizado para disminuir la coagulación sanguínea) no está recomendada.

Debe informar expresamente a su médico si usted está tomando antiinflamatorios no esteroides, fármacos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de los

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

músculos o articulaciones, o si usted recibe cualquier otro fármaco 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 usted ha sufrido angina de pecho grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito **PLAVIX® 75 mg** en combinación con aspirina (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 1000 mg en 24 horas) no debería causar inconvenientes, 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 desalentado 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.

Uso con alimentos y bebidas
Los alimentos/ bebidas no tienen influencia. **PLAVIX® 75 mg** puede tomarse con o sin alimentos.
Información importante sobre algunos componentes de PLAVIX® 75 mg
Este producto contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa.
Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consúltele antes de tomar este medicamento. Este producto contiene lactosa, considerar en pacientes diabéticos
El aceite de ricino hidrogenado puede causar malestar digestivo o diarrea.

3 - CÓMO TOMAR PLAVIX® 75 mg
Siga exactamente las instrucciones de administración de **PLAVIX® 75 mg** de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.
La dosis habitual es de un comprimido de **PLAVIX® 75 mg** al día, administrado por vía oral con o sin alimentos. Su médico le indicará si debe agregar otros medicamentos como por ejemplo ácido acetilsalicílico o trombolíticos.
Debe tomar la medicación regularmente cada día a la misma hora.
Además, si usted ha sufrido angina de pecho grave su médico puede recetarle 300 mg de **PLAVIX® 75 mg** (4 comprimidos de 75 mg) para iniciar el tratamiento.
En caso de que se programe una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental), deberá informar a su médico de que está tomando **PLAVIX® 75 mg**.
Duración del tratamiento
Deberá tomar **PLAVIX® 75 mg** mientras su médico continúe recetándoselo.

Si usted toma más PLAVIX® 75 mg del que debiera
Contacte a su médico o acuda al servicio de urgencias hospitalario más próximo, debido al aumento del riesgo de sangrado.
Si olvidó tomar PLAVIX® 75 mg
Si olvida tomarse una dosis de **PLAVIX® 75 mg**, 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

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Tecnica

reemplazar la que se ha olvidado. En cada formato/blister de 14 comprimidos puede comprobar el último día que tomó la medicación mirando el calendario impreso en el blister.

Efectos que se presentan cuando se interrumpe el tratamiento con PLAVIX® 75 mg:
No interrumpa su tratamiento sin indicación médica. 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® 75 mg puede tener efectos adversos.
Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia son sangrados, 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® 75 mg son:

- Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, nauseas, vómitos, indigestión o ardor, gases, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis);
- Vértigos, dolor de cabeza, mareos, disminución de la presión arterial, confusión, alucinaciones;
- Trastornos cutáneos tales como erupciones, escozor y picazón, reacciones alérgicas generalizadas;
- Dolor articular, dolor muscular, fiebre, trastornos del gusto;
- 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

Contacte inmediatamente a su médico si usted padece:

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

Si sufre sangrado prolongado mientras está tomando PLAVIX® 75 mg si se corta o se produce una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Ello está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento. Para cortes o heridas de menor importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, no tiene relevancia. Sin embargo, en caso de duda, consulte con su médico inmediatamente
Si aprecia efectos adversos graves o no mencionados en este prospecto, comuníqueselo a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE PLAVIX® 75 mg

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 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® 75 mg 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Los demás componentes son: manitol, hidroxipropilcelulosa, 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 una película y llevan grabados en una cara el número "75"y en la otra el número "1171".
PRESENTACIONES
Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.
Puede que no todas las presentaciones estén disponibles en su país.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto 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.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732-5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 47.494
Venta bajo receta
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
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
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.

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Parque. Industrial Barrail, Asunción
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. M.S.P. y B.S. N° 05367-03-EF
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Prof. N° 4372
EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA-EMERGENCIAS MÉDICAS
Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220418/203113
Importado de: sanofi-aventis Panama S.A.

Representante e importador en Uruguay:
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 – Piso 7 - Montevideo
Reg. M.S.P. N° 36188 – Ley 15.443

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL 9730

Venta bajo receta profesional
Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chaín
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE TOXICOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS: TELÉFONO 1722. MAYOR INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL DPTO. MÉDICO DE SANOFI-AVENTIS, TELÉFONO: 366 7014

Sanofi-aventis de Chile
Mayor información disponible en el Dpto. Médico de sanofi-aventis, teléfono: 223667014
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) 226353800.

Última Revisión: CCDS V20 Plavix_75mg_PIP_sav011/Jul15 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE PRESCRIPCION

PLAVIX® 300 mg
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto contiene:
Clopidogrel base 300 mg (equivalente a 391,5 mg de sulfato hidrogenado de Clopidogrel o bisulfato de Clopidogrel).
Excipientes: manitol 275,7 mg; celulosa microcristalina 124,0 mg; macrogol 6000:136 mg; hidroxipropilcelulosa de baja sustitución 51,6 mg; aceite de castor hidrogenado13,2 mg; Opadry® 32k14834 Tipo IIa,b (lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo) 30,0 mg; cera carnauba c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antitrombótico/antiplaquetario.
Código ATC: B01AC04

INDICACIONES
Plavix está indicado para la prevención 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 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 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, 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 AVK (por ejemplo, riesgo específico de sangrado, imposibilidad de cumplir con el monitoreo del Rango Internacional Normatizado (RIN) según criterio médico, o en los que el uso de AVK no es apropiado), el clopidogrel está indicado

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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 cerebrovascular (*Léase "Farmacodinamia"*).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos inhibe 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 $P2Y_{12}$ y la consiguiente activación mediada por el ADP del complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa, 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 tiene lugar a una tasa concordante con el recambio plaquetario. 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.

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 paliativa sistémico-pulmonar.

En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico- pulmonar 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/Dosificación – Forma 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.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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 estearasas 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, CYP2B6 y 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/d por 4 días. La Cmáx ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

Eliminación

Luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

ORIGINAL

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

- **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"*).

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.

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 esteroides (AINEs), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). 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 esteroides) 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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, 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. 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.

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

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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 bebes durante la lactancia, se debe adoptar una decisión sobre la descontinuación de la lactancia o la discontinuación del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre durante la lactancia.

INTERACCIÓNES CON OTROS MEDICAMENTOS Y CON ALIMENTOS

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.

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

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 y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRSs con clopidogrel debe ser manejada 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

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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.
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 e inhibidores del GPIIb / IIIa, sin evidencias de interacciones clínicas adversas significativas.
Drogas Sustrato 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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

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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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 caso de recuento de plaquetas ≤30G/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 ≥0,1 y <1 %; Raro ≥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 retículo-endotelial y de la fórmula 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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

- 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.

Trastornos del sistema inmune
- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel)

Trastornos psiquiátricos
- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso
- Alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares
- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
- Broncoespasmo, neumonitis intersticia, neumonía eosinofílica.

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

Trastornos hepato-biliares
- Hepatitis, 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.

Análisis de laboratorio-evaluaciones diagnósticas
- Evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida

Efecto de los alimentos

El clopidogrel se puede administrar con o sin alimentos.

POBLACIONES ESPECIALES

- *Niños*

No se han establecido la seguridad y la eficacia en poblaciones pediátricas (*Léase "Farmacodinamia, Eficacia Clínica / Estudios clínicos"*).

- *Ancianos*

No es necesario hacer ajustes de la dosificación en pacientes ancianos

- *Deterioro de la función hepática*

La experiencia terapéutica, es limitada, en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (véase poblaciones especiales, Sección Acción Farmacológica).

- *Deterioro de la función renal*

No es necesario hacer ajustes de la dosificación (véase Población especial, Sección Acción farmacológica)

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

EFECTOS 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.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS
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.
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 al final del prospecto).

PRESENTACIONES
Envases con 4 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura inferior 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 prescripto 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.

Importado por:
sanofi-aventis de Colombia S.A.
sanofi-aventis del Ecuador, S.A.
sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Representante exclusivo en Paraguay
sanofi-aventis Paraguay S.A.
Avda. Costanera y Calle 3 Pque. Ind. Barrail-Asunción
Venta aut. por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. Reg. San. N° 16536-01-EF
Venta bajo receta
Ante cualquier síntoma de sobredosificación, favor concurrir al Centro de Toxicología, Emergencias
Médicas. Avda. Gral Santos c/Teodoro S. Mongelós – Tel. 204 800
D. Técnica: QF Jefferson L. Garbin. Reg. Prof N°4.372

Importado de: **sanofi-aventis Panamá S.A.**

sanofi-aventis de Venezuela, S.A. RIF J-30308848-1

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: 4732-5000
www.sanofi.com.ar

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 47.494
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, 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.
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.
Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis,
Teléfono: 23667014
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO
O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 2 635 3800

Última revisión: CCDS V20 PLAVIX 300_PI_sav008/Jul15 – Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

PROYECTO DE INFORMACION PARA PACIENTES

PLAVIX® 300 mg
CLOPIDOGREL 300 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta

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 perjudicarles.
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® 300 mg** y para qué se utiliza
2. Antes de tomar **PLAVIX® 300 mg**
3. Cómo tomar **PLAVIX® 300 mg**
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de **PLAVIX® 300 mg**
6. Información adicional

1. QUÉ ES PLAVIX® 300 mg 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 aterosclerosis, que puede formar coágulos intraarteriales y producir 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 ateroesclerótico) 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 síndrome coronario como "angina inestable" o "infarto de miocardio" sin onda Q o sin segmento ST" o infarto de miocardio con elevación del segemento ST. 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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

2. ANTES DE TOMAR Plavix® 300 mg

NO tome Plavix® 300 mg (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 tiene una enfermedad grave al 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® 300 mg.

Tenga especial cuidado con Plavix® 300 mg (precauciones):

Si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación, avise a su médico antes de tomar Plavix® 300 mg:

- 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:

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico antes de tomar Plavix®. Si queda embarazada mientras está tomando Plavix® 300 mg, consulte a su médico inmediatamente.

Lactancia:

Si usted se encuentra en periodo de lactancia natural no debe tomar Plavix® 300 mg.

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® 300 mg 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® 300 mg 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.

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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® 300 mg 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.

Uso con alimentos y bebidas
Los alimentos/ bebidas no tienen influencia. Plavix® 300 mg puede tomarse con o sin alimentos.

Información importante sobre algunos componentes de Plavix® 300 mg
Este producto contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa.
Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consúltele 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® 300 mg
Siga exactamente las instrucciones de administración de Plavix® 300 mg 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 75 mg o un comprimido de 300 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® 300 mg.

Duración del tratamiento:
Usted deberá tomar Plavix® 300 mg mientras su médico continúe recetándoselo.

Si Usted toma más Plavix® 300 mg 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® 300 mg:
Si olvida tomarse una dosis de Plavix® 300 mg, 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® 300 mg:
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® 300 mg puede tener efectos adversos.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

9730

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® 300 mg 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 del gusto;
- 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
-

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® 300 mg, 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, comuníqueselo su médico.

5. CONSERVACIÓN DE PLAVIX®

Consérvese a temperatura inferior 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® 300 mg

El principio activo es clopidogrel

Cada comprimido recubierto contiene: 300 mg de clopidogrel para administración oral.

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

APARIENCIA

Los comprimidos de Plavix® 300 mg son ovalados, biconvexos de color rosa, están recubiertos con película y llevan grabado en una cara el número "300"y en la otra con el número "1332".

PRESENTACIÓN: envase con 4 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

FOLIO 113

ORIGINAL

SANOFI

9730

No lo recomiende a otras personas

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

Importado por:
sanofi-aventis de Colombia S.A.
sanofi-aventis del Ecuador, S.A.
sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Representante exclusivo en Paraguay
sanofi-aventis Paraguay S.A.
Avda. Costanera y Calle 3 Pque. Ind. Barrail-Asunción
Venta aut. por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. Reg. San. N° 16536-01-EF
Venta bajo receta
Ante cualquier síntoma de sobredosificación, favor concurrir al Centro de Toxicología, Emergencias Médicas. Avda. Gral Santos c/Teodoro S. Mongelós – Tel. 204 800
D. Técnica: QF Jefferson L. Garbin. Reg. Prof N°4.372
Importado de: sanofi-aventis Panamá S.A.

sanofi-aventis de Venezuela, S.A.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: 4732-5000
Esp. med. aut. por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 47.494
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, 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.

sanofi-aventis de Chile S.A.
Mayor información disponible en el Departamento Médico de sanofi-aventis,
Teléfono: 23667014
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 2 635 3800

Última revisión: CCDS V20_PLAVIX 300_PIP_sav008/Jul15 – Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

ORIGINAL

SANOFI

9730

PROYECTO DE PROSPECTO DE PRESCRIPCION

PLAVIX®
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta | Industria francesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto 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, trlacetina, óxido de hierro rojo). Cera carnauba: c.s.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antitrombótico/antiplaquetario.
Código ATC: B01AC04

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

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebro vascular (ACV) reciente, o enfermedad arterial periférica establecida:
Para pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebrovascular reciente 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 sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio 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.
- Para pacientes con infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST

PLAVIX® está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular
En pacientes con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y que no pueden recibir terapia con antagonistas de la Vitamina K (VKA) (por ejemplo, riesgo específico de sangrado, evaluación médica de que el paciente no es capaz de cumplir con el monitoreo del Rango Internacional Normatizado (RIN), o que el uso de VKA no es apropiado), y que tienen un índice de hemorragia bajo, el clopidogrel está indicado en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Carlos M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Clopidogrel es una pro-droga, uno de cuyos metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe ser metabolizado por enzimas CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosín-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario $P2Y_{12}$ y la activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa (Glicoproteina IIb-IIIa) mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria.

Debido a la irreversibilidad de la unión, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad consistente con la reposición de las mismas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas del ADP, es también inhibida a través del bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por la liberación de ADP.

Considerando que el metabolito activo se forma por las enzimas CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a la inhibición por otras drogas, no todos los pacientes tendrán una adecuada inhibición plaquetaria.

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día produce desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado de equilibrio *(steady state)* entre el día 3 y el 7. En el estado de equilibrio, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Se ha demostrado que PLAVIX® 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.

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.

Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa del resultado final combinado para accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM), embolismo sistémico no-SNC (no del Sistema Nervioso Central), o muerte vascular, principalmente por la reducción de accidente cerebrovascular (*Léase "Farmacodinamia, Eficacia Clínica / Estudios clínicos"*).

Estudios clínicos

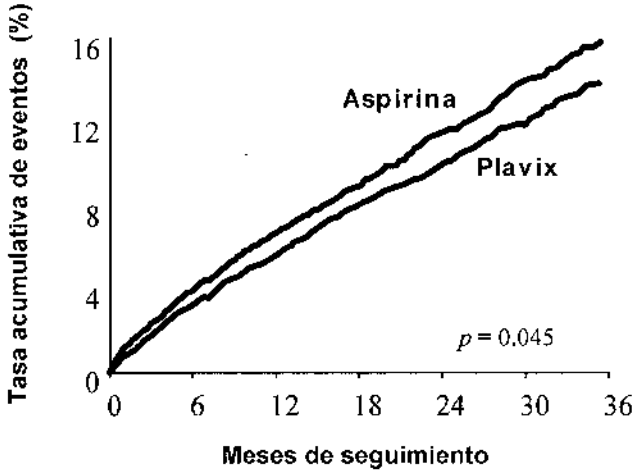
Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 estudios doble ciego en más de 88000 pacientes: el estudio CAPRIE, (clopidogrel vs. aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos), una comparación de clopidogrel con ácido acetil salicílico (AAS,) y los estudios CURE (clopidogrel en Angina Inestable para Prevenir Eventos Isquémicos), CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como Terapia Adyuvante de Reperfusión - 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.

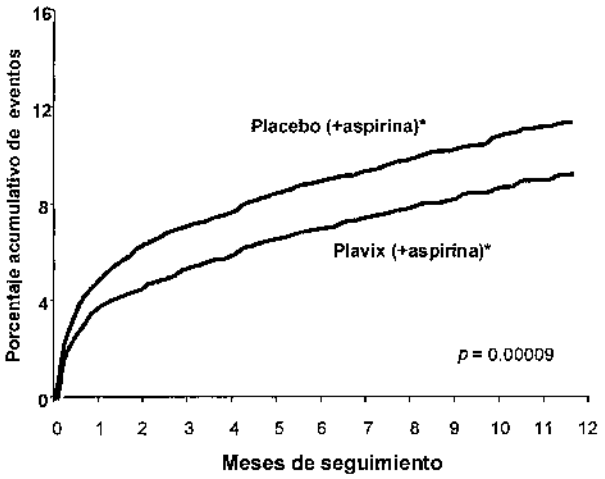
Síndrome coronario agudo

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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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 co-primario (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).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

SANOFI

ORIGINAL

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.

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

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

(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 ≥ 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 cerebro vascular 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 $CHADS_2$ (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.

Estudios pediátricos
El 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 paliativa sistémico-arterial pulmonar.
En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica tratados con derivación paliativa sistémico-arterial pulmonar 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 el tratamiento paliativo de derivación y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitantemente AAS (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/Dosificación – Forma 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.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción
Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg por día, clopidogrel es rápidamente absorbido.
El pico promedio plasmático de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2.2-2.5 ng/mL después de una dosis oral única de 75 mg) se observó aproximadamente 45 minutos después de su administración. La absorción es al menos del 50% en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.
Distribución
In vitro, clopidogrel y el metabolito principal circulante se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable hasta una concentración de 100 mg/l.
Metabolismo

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

El clopidogrel es ampliamente metabolizado por el hígado. In vitro e in vivo, clopidogrel se metaboliza en función de dos grandes vías metabólicas: una mediada por estearasas y conduce a la hidrólisis en su derivado carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes) y, una mediada por múltiples citocromos P450.
Clopidogrel se metaboliza en un primer metabolito intermedio, el 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolito intermedio del 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un derivado tiol de clopidogrel.. El metabolito activo se forma principalmente por la CYP2C19 con contribuciones de otras enzimas CYP, incluida la CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado in vitro, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores de plaquetas, lo que inhibe la agregación plaquetaria.
La $C_{máx}$ del metabolito activo, posterior a una dosis única de carga de 300 mg de clopidogrel, es el doble de la obtenida después de 4 días de 75 mg de dosis de mantenimiento. La $C_{máx}$ ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración.
Después de una única dosis oral de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación de los principales metabolitos circulantes (inactivos) fue de 8 horas tras la administración única y repetida.

Farmacogenética

La CYP2C19 está involucrada en la formación de su metabolito activo y el metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.
El metabolito activo clopidogrel, la farmacocinética y los efectos antiplaquetarios, medidos por la agregación plaquetaria en ensayos *ex vivo*, varían según el genotipo CYP2C19.
El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo totalmente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en blancos (85%) y en asiáticos (99%) metabolizadores pobres. Otros alelos asociados con metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no está limitado a, CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Los pacientes que son metabolizadores pobres, contarán con dos alelos de pérdida de la función, definidos anteriormente.
Las frecuencias publicadas para genotipos de metabolizadores pobres CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay tests 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 pobres), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiagregantes con 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado estacionario). No fueron observadas diferencias sustanciales en la exposición al metabolito activo y en la media de inhibición de la agregación plaquetaria, entre metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En metabolizadores pobres, la exposición al metabolito activo se redujo en un 63-71% comparada con los metabolizadores rápidos. Luego del régimen de dosis 300 mg/75 mg, la respuesta antiplaquetaria fue menor en los metabolizadores pobres con una media IPA (5µM de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5), en comparación con la IPA de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y el 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores pobres recibieron el régimen 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IPA fue de 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en lo metabolizadores pobres que recibieron el régimen 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores que recibieron el régimen 300 mg/75 mg. No se ha establecido un régimen de dosis adecuado para esta población de pacientes.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

De acuerdo con los resultados anteriores, en un meta-análisis que incluye 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 75% para los metabolizadores pobres mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) fue disminuida con diferencias en IPA de 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los estudios clínicos en pacientes tratados con clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, controlados. Ha habido una serie de análisis retrospectivos; sin embargo, para evaluar el efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales los resultados genotípicos 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 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes, ya sean metabolizadores intermedios o pobres, obtuvo una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro vascular) o *trombosis de stent* comparados con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohorte (Simon), un aumento de la tasa de eventos solo se observó en metabolizadores pobres, 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 estado del metabolismo.

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

Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel no se conoce en estas poblaciones especiales.

Género

En un pequeño estudio que comparaba hombres y mujeres, menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP se observó en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación de tiempo de sangrado. En un estudio clínico controlado (clopidogrel vs aspirina en pacientes con Riesgo de eventos isquémicos; CAPRIE), la incidencia de los resultados de eventos clínicos, otros eventos adversos clínicos, y anomalías en los parámetros clínicos de laboratorio fue similar en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

En voluntarios de edad avanzada (≥75 años) comparados con voluntarios jóvenes sanos, no hubo diferencias en la agregación plaquetaria y en el tiempo de sangrado. No es necesario el ajuste de la dosis para las personas de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No hay información disponible.

Insuficiencia hepática

Después de dosis repetidas de clopidogrel de 75 mg por día durante 10 días en pacientes con insuficiencia hepática severa, 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 ambos grupos.

Insuficiencia renal

Después de dosis repetidas de clopidogrel de 75 mg por día en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 5 a 15 ml/min.), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en individuos voluntarios sanos, sin embargo, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la de los voluntarios sanos que recibían 75 mg de clopidogrel por día.

Origen étnico

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canich
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

La prevalencia de los alelos CYP2C19 resulta en un metabolismo intermedio y pobre de CYP2C19 diferenciado según el origen étnico (*Léase "Farmacocinética, Farmacogenética"*).
En la literatura, hay escasez de datos disponibles sobre las poblaciones de Asia como para evaluar la implicancia clínica del genotipo de este CYP en los eventos clínicos.

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 una 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 tumorogenicidad 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/m^2)
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).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Clopidogrel puede administrarse con o sin alimentos.

Infarto del miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida.
Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg

Síndrome Coronario Agudo:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

- 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 de 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).

Fibrilación auricular

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg. Debe iniciarse AAS (75-100 mg) y continuarse en combinación con clopidogrel (*Léase "Farmacodinamia, Eficacia Clínica / Estudios clínicos"*).

Farmacogenética

El estado metabólico disminuido de CYP2C19 está asociado a una respuesta antiplaquetaria a clopidogrel disminuida. Un régimen de dosis mayor (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg una vez al día) en metabolizadores pobres, incrementa la repuesta antiplaquetaria (*Léase "Propiedades Farmacocinéticas y Farmacogenética"*). Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con metabolismo CYP2C19 disminuido. 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"*).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, considerar la realización de recuento de células sanguíneas y/u otras determinaciones que se estimen apropiadas (*Léase "Reacciones Adversas"*). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Tal como ocurre con otros fármacos antiagregantes, administrar el clopidogrel con precaución en pacientes con riesgo de sangrado aumentado por traumatismo, cirugía u otras patologías, y en pacientes que reciben tratamiento con ácido acetilsalicílico, heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Si un paciente debe ser sometido a cirugía programada y el efecto antiplaquetario no es deseado, clopidogrel deberá ser discontinuado 5 a 7 días antes de la cirugía.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con propensión a sangrar (particularmente gastrointestinales y oculares). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Tecnica

antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.
Advertir a los pacientes, que puede llevar más tiempo que el habitual detener un sangrado cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, e indicarles que deberán informar a su médico de cualquier sangrado no habitual (por lugar de ocurrencia o duración). Antes de someterse a alguna cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su dentista que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebro vascular isquémico (ACVi) reciente

En pacientes con ACVi transitorio reciente o *stroke,* y que tengan riesgo alto de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha demostrado aumentar los sangrados mayores. Por lo tanto, tal asociación debe considerarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación probó ser beneficiosa.
Ante la falta de datos, no se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Tras la administración de clopidogrel, muy raramente se han reportado casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en ocasiones luego de un tratamiento corto. Ésta se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. La PTT es una condición potencialmente mortal cuyo tratamiento debe ser inmediato e incluir 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 pobres CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.
Los metabolizadores pobres, con síndrome coronario agudo o sometidos a intervención coronaria percutánea, tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19. (*Léase "Farmacocinética y Farmacogenética"*). Hay disponibles tests para identificar genotipo CYP2C19 de 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 de metabolismo CYP2C19 disminuido. (*Léase "Farmacogenética; Posología/Dosificación – Forma de administración"*).

Reactividad cruzada entre las tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reactividad cruzada entre las tienopiridinas han sido reportadas. Reacciones alérgicas de moderadas a severas pueden ser causadas por tienopiridinas, 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

Hay experiencia terapéutica limitada con clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que se lo debe utilizar con precaución en tales casos.

Insuficiencia hepática

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática severa que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. En consecuencia, el clopidogrel debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clopidogrel sobre estas actividades es nula o insignificante.

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

INTERACCIONES

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.

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina fue evaluada en pacientes con infarto de miocardio reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando los trombolíticos y la heparina son coadministrados con AAS.

Inhibidores de la GP 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 (heparina): en un estudio clínico llevado a cabo en voluntarios sanos, el clopidogrel no indujo necesidad de modificar la dosis de heparina ni alteró los efectos de esta última sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de heparina y clopidogrel deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes orales (warfarina): debido al riesgo aumentado de sangrado, la coadministración de clopidogrel y warfarina deberá realizarse con extrema precaución.

Ácido acetilsalicílico: el AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel potenció el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente el alargamiento del tiempo de sangrado inducido por la ingesta de clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de clopidogrel y AAS deberá realizarse con precaución (*Léase "Advertencias y Precauciones"*). Sin embargo, clopidogrel y AAS (75-325 mg una vez al día) han sido coadministrados durante un período de hasta 1 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 falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no está claro hasta el presente si existe incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la coadministración de clopidogrel y AINEs incluyendo inhibidores la Cox-2, deberá realizarse con precaución (*Léase "Advertencias y Precauciones"*).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs): dado que los ISRSs afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRSs con clopidogrel debe ser manejada con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: considerando que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo en parte por la CYP2C19, el uso de drogas que inhiben la actividad de esta enzima se espera que reduzcan los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. El uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ej: omeprazol) debe ser desalentado (*Léase "Precauciones, Farmacogenética y*

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Farmacocinética"). Si un inhibidor de la bomba de protones se va a utilizar concomitantemente con clopidogrel, considerar el uso de uno con menos actividad inhibitoria CYP2C19, 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 juntos. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM ADP fue disminuida en un 39% (24 horas) y 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos.

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

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen 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, a sujetos sanos se les administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) sola 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 juntos. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria se disminuyó en un 15% (24 horas) y 11% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron juntos. Estos resultados indican que el clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó dos regímenes de dosis de clopidogrel (Dosis de carga de 600 mg, luego 150 mg/día durante 6 días seguido de 75 mg/día hasta 30 días contra dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día hasta 30 días). Un subanálisis (n=18432) correlacionado al uso de inhibidores de la bomba de protones (principalmente omeprazol y pantoprazol) en aleatorización y alta hospitalaria, y no ha demostrado interacción entre clopidogrel y el uso de inhibidores de la bomba de protones para el punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) o cualquier punto final secundario incluyendo trombosis de stent.

Se han realizado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacocinética y farmacodinámica. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o con ambos en forma conjunta. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital o estrógenos.

No se observó modificación de la farmacocinética de digoxina o teofilina 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 hemostasia. Sin embargo, en altas concentraciones *in vitro,* clopidogrel inhibe CYP2C19. Es poco factible que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de fármacos tales como fenitoína y tolbutamida, y AINEs (analgésicos no esteroideos), 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.

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Apoderada

Drogas Sustrato 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 drogas depuradas principalmente por el metabolismo de CYP2C8 (por ej. repaglinida, paclitaxel) debe ser realizada con precaución.
Además de la información antes mencionada sobre interacciones específicas, los pacientes enrolados en grandes estudios clínicos como el CAPRIE y el CURE recibieron una variedad de medicación concomitante, por ej., diuréticos, β-bloqueantes, IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (inclusive insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas de la GP IIb/IIIa sin evidencias de interacciones adversas clínicamente significativas.

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis de hasta 500 mg/kg por día y en conejos con dosis de hasta 300 mg/kg por día y no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño para el feto debido a clopidogrel.
Se recomienda no administrar clopidogrel durante el embarazo -a menos que la opinión del médico tratante determine una clara necesidad- dado que no se dispone de estudios clínicos bien controlados en mujeres embarazadas y que los estudios en animales no siempre pueden extrapolarse a los seres humanos.

Lactancia

Estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si clopidogrel es excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en leche humana y al riesgo potencial de efectos adversos serios para los lactantes, deberá establecerse en cada caso la necesidad de suspender la lactancia o la droga, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre durante la lactancia.

Carcinogénesis

Los estudios realizados en ratas y ratones no mostraron evidencias de carcinogenicidad atribuible al clopidogrel.

Empleo en pacientes con deterioro renal

Utilizar con precaución (*Léase "Características farmacológicas y propiedades" y "Advertencias y Precauciones"*).

Empleo en pacientes con deterioro hepático

(*Léase "Advertencias y Precauciones"*).

Empleo en pacientes de edad avanzada

No requiere ajuste de dosis (*Léase "Características farmacológicas y Propiedades" y "Posología/Dosificación - Forma de Administración"*).

REACCIONES ADVERSAS

A) EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44000 pacientes, incluyendo más de 12000 tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. 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.

A.1. Trastornos hemorrágicos

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

FOLIO
ORIGINAL
9730

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 fue del 2,0% y el 0,7% requirió hospitalización. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas respectivas fueron 2,7% y 1,1%.
La incidencia de otras hemorragias fue mayor en el grupo de clopidogrel respecto del de AAS (7,3% versus 6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% versus 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 menores y mayores entre el grupo clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (tasas de eventos 3,7 % vs. 2,7 % respectivamente para mayores y 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 con riesgo de vida 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 mortales (0,2% vs 0,2%). Pero la tasa de sangrados mayores sin riesgo de vida, fue significativamente más alto con clopidogrel+AAS 1,6% vs 1,0% con placebo+AAS. La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.
La tasa de eventos de sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto de AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igualmente ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo+AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).
No hubo ningún exceso de sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a by-pass coronario en pacientes que suspendieron la terapia más de cinco días antes de la cirugía (4,4% para el grupo clopidogrel+AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). Los pacientes que permanecieron bajo tratamiento dentro de los 5 días previos al by-pass presentaron un porcentaje de eventos 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 (definidos como hemorragia intracraneal o sangrado asociado con una disminución de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de terapia, con fibrinolíticos o heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% versus 0,6% en los grupos, 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 de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.
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.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

A.2. 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. Hubo un caso de anemia aplásica durante el tratamiento con clopidogrel.

Aunque el riesgo de mielotoxicidad con clopidogrel parece ser muy bajo, esta posibilidad debería considerarse cuando un paciente bajo tratamiento con clopidogrel desarrolla fiebre u otros signos/síntomas de infección.

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

A.3. A continuación se presentan otras reacciones adversas farmacológicas clínicamente relevantes observadas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A con una incidencia < al 0,1%, así como todas las reacciones adversas farmacológicas relevantes, agrupadas según su frecuencia en: muy frecuentes (≥10%); frecuentes (≥1 y <10%); poco frecuentes (≥0,1%, <1%); raramente (≥0,01, <0,1%); muy raramente (<0,01%) y desconocida (no puede ser estimada en base a los datos disponibles.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

A.3.1. Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

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

A.3.2. Trastornos gastrointestinales

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

A.3.3. Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

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

A.3.4. Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

A.3.5. Trastornos de sistema retículo-endotelial y de la fórmula leucocitaria

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

B) INFORMACIÓN OBTENIDA DESDE LA COMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas se han clasificado según clase de órganos/sistemas, 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 (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis, hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica, casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente hemorragias intracraneales, gastrointestinales y retroperitoneales), agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), hemofilia A adquirida.

Trastornos del sistema inmunitario

- Reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- Hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel)

Trastornos psiquiátricos

sanofi aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

- Confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso
- Alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares
- Vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
- Broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

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 drogas, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eczema y liquen plano.

Trastornos músculo-esqueléticos, óseos y del tejido conectivo
- Artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios
- Glomerulopatía.

Trastornos del aparato reproductivo y mamas
- Ginecomastia.

Trastornos generales y en el lugar de administración
- Fiebre.

Análisis de laboratorio-evaluaciones diagnósticas
- Evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangrado y subsecuentes complicaciones hemorrágicas. En caso de observar sangrados, debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado.

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

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

PRESENTACIONES

Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 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 prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. V. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732-5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 47.494
Venta bajo receta
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
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
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Parque. Industrial Barrail, Asunción
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. M.S.P. y B.S. N° 05367-03-EF
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Prof. N° 4372
EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍAEMERGENCIAS
MÉDICAS
Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220418/203113
Importado de: sanofi-aventis Panama S.A.

Representante e importador en Uruguay:
sanofi-aventis Uruguay S.A.
Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 – Piso 7 - Montevideo
Reg. M.S.P. N° 36188 – Ley 15.443
Venta bajo receta profesional
Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chaín
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE TOXICOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS: TELÉFONO 1722.
MAYOR INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL DPTO. MÉDICO DE SANOFI-AVENTIS, TELÉFONO: 366 7014

Sanofi-aventis de Chile
Mayor información disponible en el Dpto. Médico de sanofi-aventis, teléfono: 223667014
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA (CITUC) 226353800.

Última Revisión: CCDS V20 Plavix 75mg_PI_sav011/Jul15 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica