



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **1 5 7 8** ;

BUENOS AIRES, **0 7** ABR 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022050-09-5 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 para la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX 300 mg / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg, 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 Nº 5904/96.

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 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

9



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 1578

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 253/08.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX 300 mg / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado N° 47.494 y Disposición N° 7297/98, propiedad de la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 110 a 123, 125 a 138 y 140 a 153.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7297/98 los prospectos autorizados por las fojas 110 a 123, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de Autorización de modificaciones.

9



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1578


ARTICULO 3°. - 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 N° 47.494 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022050-09-5

DISPOSICION N°

js

 1578


DR. DANIEL GOLLAN
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1.578** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 300 mg / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7297/98 .-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6040/09 .-	Prospectos de fs. 110 a 123, 125 a 138 y 140 a 153, corresponde desglosar de fs. 110 a 123.-

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

9



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


"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI -
AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.494 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010
07 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-022050-09-5

DISPOSICIÓN N°

js

1 5 7 8



**DR DANIEL COLLAN
SUBINVENTOR
A.N.M.A.T.**

7578

PROYECTO DE PROSPECTO

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 hidrogenado 13,2 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 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 P2Y₁₂ 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 al 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 al día fue de entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría regresaron gradualmente a valores iniciales, generalmente dentro de los 5 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

Farmacocinética**Absorción**

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

Distribución

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

Metabolismo

El clopidogrel es extensivamente metabolizado por el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo*, es metabolizado a través de dos vías metabólicas principales: Una mediada por esterasas



y que por hidrólisis produce su derivado inactivo el ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. El clopidogrel se metaboliza primero al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel se traduce en la formación del metabolito activo, un derivado tiól del clopidogrel. *In vitro*, esta vía metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiól activo que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

Eliminación

Luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con ¹⁴C 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

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan el clopidogrel. La CYP2C19 está involucrada en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Los efectos farmacocinéticos y antiplaquetarios del metabolito activo del clopidogrel, medidos en pruebas *ex vivo* de agregación plaquetaria, 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 corresponden a un metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 dan cuenta de 85% de los alelos de función reducida en personas de raza blanca y 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8, pero son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos comunes de CYP2C19 se enumeran en la siguiente tabla.

Frecuencia de fenotipo y genotipo de CYP2C19			
	Frecuencia (%)		
	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

Hasta la fecha, el impacto del genotipo de CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel se ha evaluado en 227 sujetos de 7 estudios informados. El metabolismo reducido de la CYP2C19 en metabolizadores intermedios y pobres redujo la C_{máx} y el AUC (área bajo la curva, por sus siglas en Inglés) del metabolito activo en 30-50% luego de dosis de carga de 300 -ó 600- mg y de dosis de mantenimiento de 75-mg. Una menor exposición al metabolito activo da lugar a menos inhibición plaquetaria o a una reactividad plaquetaria residual más alta. Hasta la fecha se han descrito respuestas antiplaquetarias disminuidas a clopidogrel en metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios informados en los que participaron 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiplaquetaria entre los grupos de genotipo varía entre los estudios dependiendo del método empleado para evaluar la respuesta, pero suele ser mayor de 30%.

La asociación entre el genotipo CYP2C19 y el desenlace del tratamiento con clopidogrel se evaluó en 2 análisis post-hoc de estudios clínicos (subestudios de CLARITY-TIMI 28 [n=465] y TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (total n=6.489). En el CLARITY-TIMI 28 y uno de los estudios de cohorte (n=765; Trenk), las tasas de eventos

cardiovasculares no difirieron significativamente por genotipo. En el TRITON-TIMI 36 de los estudios de cohorte (n= 3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes que tenían un estatus de metabolizador comprometido (intermedio y pobre combinados) tuvieron una incidencia más alta de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y ACV) o trombosis del dispositivo intravascular comparados con los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.208; Simon), el aumento de la tasa de eventos se observó únicamente en los metabolizadores pobres.

Las pruebas de farmacogenética pueden identificar genotipos asociados con variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Puede haber variantes genéticas de otras enzimas del CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito activo del clopidogrel

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. aspirina 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.

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).

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.

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. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o accidente cerebro vascular, con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y clopidogrel ha demostrado un incremento del sangrado, por lo tanto dicha adición se debe realizar con precaución, fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presentan lesiones con tendencia a sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares).

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de sangrados más prolongados cuando están en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con aspirina y que deben informar a su médico sobre cualquier sangrado fuera de lo habitual (sitio o duración). Los pacientes deben informar a sus médicos y odontólogos que están tomando clopidogrel antes de programar cualquier cirugía o antes de tomar algún medicamento nuevo.

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).

Farmacogenética: Basado en datos de la literatura, los pacientes con función CYP2C19 genéticamente reducida, tienen menor exposición sistémica al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta a los antiagregantes plaquetarios; generalmente presentan mayores tasas de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio en comparación a los pacientes con la función CYP2C19 normal (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica).

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



3570

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

Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel debe ser realizada con precaución.

Drogas que pueden inducir a lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides), deben ser usadas con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

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 humana, este fármaco no deberá ser empleado durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una necesidad claramente definida.

Lactancia

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

INTERACCIÓNES CON OTROS MEDICAMENTOS Y CON ALIMENTOS

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

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

Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado con sujetos sanos, clopidogrel no genero 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 AINEs, en el presente no está claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. La coadministración de clopidogrel y AINEs, deberá realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes:

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por acción de la CYP2C19, sería de esperar que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima diera lugar a una reducción de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel y una reducción de su eficacia clínica. Se debe desaconsejar el uso concomitante con fármacos que inhiben la CYP2C19 (ej., omeprazol).

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, nifedipino 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.

Los datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad del citocromo P450 2C9, sin embargo, *in vivo*, clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (típico sustrato CYP2C9). En consecuencia es poco probable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de sustancias como fenitoína, tolbutamida y AINEs, 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 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 incluyendo diuréticos, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas del GPIIb / IIIa, sin evidencias de interacciones clínicas adversas significativas.

REACCIONES ADVERSAS

A) EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes, incluyendo más de 9.000 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 y COMMIT 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% 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 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 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% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de vida, fue significativamente más alto con clopidogrel+AAS comparado con placebo+AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

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

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

En el estudio *CLARITY*:

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

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

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%).

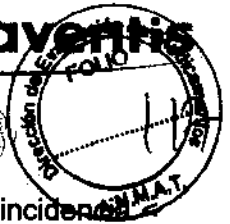
Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que 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 ≤ 30 G/L) han sido reportados

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

A continuación se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios *CAPRIE* y *CURE*, *CLARITY* y *COMMIT* con una



incidencia $\geq 0,1\%$ así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia $\geq 0,1\%$.

La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente:
Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $<10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raro $\geq 0,01$ y $<0,1\%$; Muy raro $<0,01\%$

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 orgánico y frecuencia usando la convención mencionada arriba.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- ° Muy raro: 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).
- ° Muy raramente: agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).

Trastornos del sistema inmune

- ° Muy raramente: reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.

Trastornos psiquiátricos

- Muy raro: confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso

- Muy raro: alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares

- Muy raro: vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- Muy raro: broncoespasmo, neumonitis intersticial.

Trastornos gastrointestinales

- Muy raro: colitis (inclusive colitis ulcerosa ó linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Muy raro: hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: rash maculopapular o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bulosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), eccema y liquen plano.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo y óseo

- Muy raro: artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: glomerulopatía.

Trastornos generales y en el lugar de administración

- Muy raro: fiebre.

Investigaciones

- Muy raro: pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida

DOSIS VIA 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 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

• Farmacogenética

El estatus de metabolizador pobre CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta al clopidogrel. Todavía no se ha determinado el régimen de dosificación óptimo para los metabolizadores pobre (véase farmacocinética, sección Acción Farmacológica)

• Efecto de los alimentos

El clopidogrel se puede administrar con o sin alimentos.

POBLACIONES ESPECIALES

• Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia en los niños

• 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, Acción farmacológica)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIAS

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

TRATAMIENTO DE 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.

ALMACENAMIENTO

Consérvase en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.

Importado por:

sanofi-aventis del Perú S.A.
sanofi-aventis de Colombia S.A.
sanofi-aventis del Ecuador, S.A.
sanofi-aventis de Guatemala S.A.
sanofi-aventis de Chile S.A.
sanofi-aventis Uruguay S.A.
sanofi-aventis Paraguay S.A.
sanofi-aventis de Venezuela, S.A.
sanofi-aventis Argentina

Esp. med, aut. por el Ministerio de Salud. Certificado No: 47.494

Venta bajo receta

Envase con cuatro comprimidos


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


Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires Argentina.

Tel: 4732-5000

Última revisión: CCDS V12_PLAVIX 300_sav003/dic09 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aprobada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE

Plavix® comprimidos recubiertos 300 mg

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento.

Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico

1. QUÉ ES PLAVIX® Y PARA QUE SE UTILIZA

El principio activo es clopidogrel

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

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

Se presentan en estuches de cartón de xx comprimidos en blister de RVC/PVDC/ aluminio o blisters de aluminio /aluminio.

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 durante la coagulación de la sangre. Al prevenir dicha agregación, los antiagregantes plaquetarios reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

Plavix® se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) alterados por un proceso conocido como aterosclerosis, que puede provocar efectos trombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

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

- Usted sufre un proceso que produce alteración de las arterias (también denominado aterosclerótico) y,
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada arteriopatía periférica, o
- Usted ha tenido un tipo de angina grave, conocida como "angina inestable" o "infarto de miocardio".

En este caso es posible que también su médico le haya prescrito 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).

2. ANTES DE TOMAR Plavix®

NO tome Plavix®

- 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
- 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®.

Tenga especial cuidado con Plavix®:

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

- **Si está en una situación de riesgo de hemorragias tales como:**
 - padece de trastorno médico que le supone un riesgo de hemorragias (como úlcera gástrica)
 - tiene una anomalía sanguínea que predispone a hemorragias (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
 - Ha tenido 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 (ver "uso de otros medicamentos")**
- **Si tiene 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**

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.

Uso de otros medicamentos:

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Plavix 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® 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 esteroideos, fármacos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de los músculos o articulaciones, o si usted recibe heparina, otro fármaco utilizado que altere la coagulación sanguínea.

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

El uso concomitante de medicamentos usados para disminuir el ácido del estómago llamados inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol) debe ser desalentado pues podría haber reducción en la eficacia clínica

Uso con alimentos y bebidas

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

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Plavix®.

Si se queda embarazada mientras está tomando Plavix®, consulte a su médico inmediatamente.

Usted no debe amantar mientras esté tomando Plavix®. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:



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

Información importante sobre algunos componentes de Plavix®

Este producto contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa.

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

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

3 - CÓMO TOMAR Plavix®

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

La dosis normal es de un comprimido de Plavix® 75mg al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos.

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

Usted deberá tomar Plavix® mientras su médico continúe recetándoselo.

Si Usted toma más Plavix® del que debiera:

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

Si olvidó tomar Plavix®:

Si olvida tomarse una dosis de Plavix® 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 reemplazar la que se ha olvidado.

Interrupción del tratamiento con Plavix®:

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

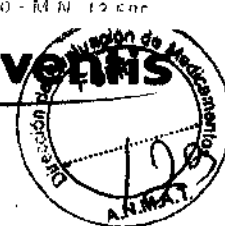
Al igual que todos los medicamentos Plavix® puede tener efectos adversos.

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

Otros efectos adversos comunicados con Plavix® son:

- Diarrea, dolor abdominal, constipación, náuseas, vómitos, indigestión o ardor, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis), ulcera, perforación de una ulcera;
- Vértigos, cefalea, disminución de la presión arterial, confusión, alucinaciones;
- Trastornos cutáneos tales como erupciones 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.

[Handwritten signature]
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Gantón
 Apoderada



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

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

5. CONSERVACIÓN DE PLAVIX®

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Conservar en el envase original

No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase y en el blister.

No utilice Plavix® si observa cualquier signo de deterioro.

**Dpto. Médico de sanofi-aventis, Av. Andrés Bello N° 2711, piso12, Santiago.
Teléfono: 3667014, Chile.**

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico