



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

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 7.

BUENOS AIRES, 16 AGO 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001132-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

5.

87



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

DISPOSICIÓN Nº **5597**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

5
S



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

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 7

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MICRO-CAPE y nombre/s genérico/s CLOPIDOGREL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

DISPOSICIÓN N° 5597

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



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

DISPOSICIÓN Nº 5 5 9 7

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-001132-11-7

DISPOSICIÓN Nº: **5 5 9 7**

M. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5597**

Nombre comercial: MICRO-CAPE

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MEZCLA DE POLVOS, COMPRESIÓN, RECUBRIMIENTO, EMBLISTADO Y ESTUCHADO: HIPOLITO YRIGOYEN 3769, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (FINADIET S.A.C.I.F.I).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MICRO-CAPE 75.

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA): PARA LOS PACIENTES CON SCA SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE (AI) INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DE ST (IMSEST) INCLUSIVE LOS PACIENTES QUE DEBEN MANEJARSE MEDICAMENTE Y



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

5 5 9 7

AQUELLOS QUE DEBEN MANEJARSE CON REVASCULARIZACION CORONARIA, SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL 75 mg DISMINUYE LA TASA DE UN CRITERIO COMBINADO DE VALORACIÓN DE MUERTE CARDIOVASCULAR, INFARTO DE MIOCARDIO (IM), ACCIDENTE CEREBROVASCULAR O ISQUEMIA REFRACTARIA. PARA LOS PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DE ST (IMEST) SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL 75 mg REDUCE LA TASA DE MUERTE DE CUALQUIER CAUSA Y LA TASA DE UN CRITERIO COMBINADO DE VALORACIÓN DE MUERTE, REINFARTO O ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. SE DESCONOCE EL BENEFICIO PARA LOS PACIENTES QUE EXPERIMENTAN LA INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA PRIMARIA. IM RECIENTE, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR RECIENTE, O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA: PARA LOS PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE (IM), ACCIDENTE CEREBROVASCULAR RECIENTE, O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA, CLOPIDOGREL 75 mg HA DEMOSTRADO QUE REDUCE LA TASA DE UN CRITERIO COMBINADO DE VALORACION DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO NUEVO (FATAL O NO), NUEVO IM (FATAL O NO) Y OTRA MUERTE VASCULAR.

Concentración/es: 75 mg de CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.



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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 37.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.2 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 9.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-ACLAR (ANACTÍNICO)

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

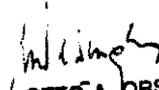
Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SITIO SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15°C Y 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 5 9 7**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





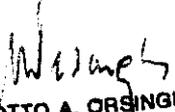
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 5 9 7**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-001132-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **5597**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MICRO-CAPE

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: MEZCLA DE POLVOS, COMPRESIÓN, RECUBRIMIENTO, EMBLISTADO Y ESTUCHADO: HIPOLITO YRIGOYEN 3769, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (FINADIET S.A.C.I.F.I).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: MICRO-CAPE 75.

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: SÍNDROME CORONARIO AGUDO (SCA): PARA LOS PACIENTES CON SCA SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE (AI) INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DE ST (IMSEST) INCLUSIVE LOS PACIENTES QUE DEBEN MANEJARSE MEDICAMENTE Y AQUELLOS QUE DEBEN MANEJARSE CON REVASCULARIZACION CORONARIA, SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL 75 mg DISMINUYE LA TASA DE UN CRITERIO COMBINADO DE VALORACIÓN DE MUERTE CARDIOVASCULAR, INFARTO DE MIOCARDIO (IM), ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR O ISQUEMIA REFRACTARIA. PARA LOS PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DE ST (IMEST) SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL 75 mg REDUCE LA TASA DE MUERTE DE CUALQUIER CAUSA Y LA TASA DE UN CRITERIO COMBINADO DE VALORACIÓN DE MUERTE, REINFARTO O ACCIDENTE CEREBROVASCULAR. SE DESCONOCE EL BENEFICIO PARA LOS PACIENTES QUE EXPERIMENTAN LA INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA PRIMARIA. IM RECIENTE, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR RECIENTE, O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA: PARA LOS PACIENTES CON ANTECEDENTES DE INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE (IM), ACCIDENTE CEREBROVASCULAR RECIENTE, O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA, CLOPIDOGREL 75 mg HA DEMOSTRADO QUE REDUCE LA TASA DE UN

8

7



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

CRITERIO COMBINADO DE VALORACION DE ACCIDENTE CEREbroVASCULAR ISQUEMICO NUEVO (FATAL O NO), NUEVO IM (FATAL O NO) Y OTRA MUERTE VASCULAR.

Concentración/es: 75 mg de CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 60 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 37.8 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.5 mg, AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 0.2 mg, LACTOSA ANHIDRA C.S.P. 300 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 9.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-ACLAR (ANACTÍNICO)

Presentación: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SITIO SECO, A TEMPERATURA



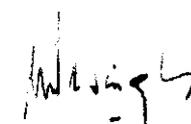
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

AMBIENTE, ENTRE 15°C Y 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N°
56396, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
~~16 AGO 2011~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5597**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5597



PROYECTO DE RÓTULOS Y ETIQUETAS

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

MICRO-CAPE 75

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado,

Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Amarillo ocaseo

laca aluminica, Alcohol polivinilico/dióxido de titanio/PEG 3000/talco,

Lactosa anhidra c.s.p 300 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C. Proteger de la luz.

"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

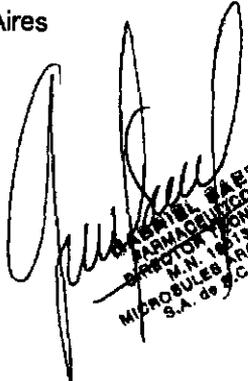
Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA - Garfn - Pdo. de Escobar - Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar


MONICA SUSANA GUARDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14115
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

597



Elaborado en: Hipólito Irigoyen 3769/71- CABA

NOTA: Este texto se repite en los envases con: 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

USO HOSPITALARIO: envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

559Z



Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

MICRO-CAPE 75

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 60 mg; Almidón pregelatinizado 37,8 mg; Alcohol polivinílico/dióxido de titanio/ PEG 3000/talco 9,8 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,5 mg; Estearato de magnesio 2,9 mg; Amarillo ocaño laca aluminica 0,2 mg; Lactosa anhidra c.s.p. 300 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

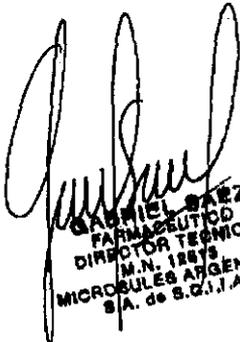
Antiagregante plaquetario. Antitrombótico. Código ATC: BO1AC04

INDICACIONES

Síndrome coronario agudo (SCA)

- Para los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST [angina inestable (AI)/infarto de miocardio sin elevación de ST (IMSEST)], inclusive los pacientes que deben manejarse médicamente y aquellos que deben manejarse con revascularización coronaria, se ha demostrado que Clopidogrel 75 mg disminuye la tasa de un criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, Infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, o isquemia refractaria.
- Para los pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST (IMEST), se ha demostrado que Clopidogrel 75 mg reduce la tasa de muerte de cualquier causa y la tasa de un criterio combinado de valoración de muerte, reinfarto, o accidente cerebrovascular. Se


MONICA SUSANA BUALDI
APODERADA


GABRIEL BARZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 18875
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.R.L.A.



desconoce el beneficio para los pacientes que experimentan la intervención coronaria percutánea primaria.

La duración óptima del tratamiento de Clopidogrel 75 mg en el SCA se desconoce.

IM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

Para los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida, Clopidogrel 75 mg ha demostrado que reduce la tasa de un criterio combinado de valoración de accidente cerebrovascular isquémico nuevo (fatal o no), nuevo IM (fatal o no), y otra muerte vascular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

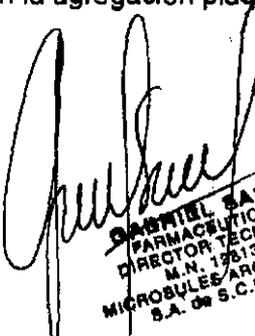
Mecanismo de acción

El clopidogrel es un inhibidor de la activación y agregación plaquetaria por medio de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y₁₂ de los receptores ADP en las plaquetas.

El clopidogrel debe metabolizarse por las enzimas CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe de manera selectiva la unión de adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la subsiguiente activación mediada por ADP del complejo glicoproteína GPIIb/IIIa, por consiguiente inhibiendo la agregación plaquetaria. Esta acción es irreversible. Por lo tanto, las plaquetas expuestas al metabolito activo de clopidogrel son afectadas por el remanente de su duración (aproximadamente 7 a 10 días). La agregación plaquetaria inducida por agonistas aparte de ADP también es inhibida al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

La inhibición dosis dependiente de la agregación plaquetaria puede observarse 2 horas después de las dosis únicas orales de Clopidogrel 75 mg. Las dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg 75 mg por día inhiben la agregación plaquetaria


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 17613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



inducida por ADP en el primer día, y la inhibición alcanza estado estable entre el Día 3 y el Día 7. En estado estable, el nivel de inhibición promedio observado con una dosis de Clopidogrel 75 mg 75 mg por día fue entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado regresaron gradualmente a los valores de referencia después de que el tratamiento se discontinuó, en general en aproximadamente 5 días.

Pacientes geriátricos

Las personas de edad avanzada (≥ 75 años) e individuos jóvenes sanos tuvieron efectos similares en la agregación plaquetaria.

Pacientes con insuficiencia renal

Después de dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg por día, los pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 a 15 mL/min) y deterioro renal moderado (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min) mostró inhibición baja (25%) de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

Pacientes con insuficiencia hepática

Después de dosis repetidas de Clopidogrel 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 aquella observada en individuos sanos.

Género

En un pequeño estudio que compara a hombres y mujeres, se observó en las mujeres menos inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP.

FARMACOCINÉTICA

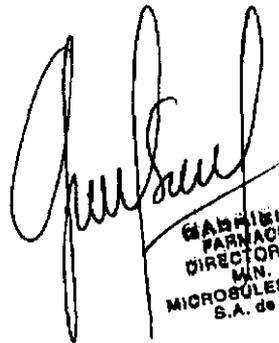
El clopidogrel es una prodroga y se metaboliza a un metabolito farmacológicamente activo y metabolitos inactivos.

Absorción

Después de dosis orales repetidas y únicas de 75 mg por día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La absorción es al menos 50%, basado en la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Efecto de la comida


MONICA URBANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

Clopidogrel 75 mg puede administrarse con o sin comida. En un estudio en individuos sanos de sexo masculino cuando Clopidogrel 75 mg 75 mg por día fue suministrado con un desayuno estándar, la inhibición media de la agregación plaquetaria inducida por ADP se redujo por menos de 9%. El ABC0-24 del metabolito activo estuvo inalterado en presencia de la comida, mientras que hubo una disminución de 57% en la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo. Se observaron resultados similares cuando una dosis de carga de Clopidogrel 75 mg 300 mg se administró con un desayuno alto en grasas.

Metabolismo

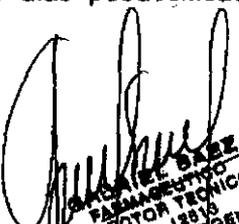
El clopidogrel se metaboliza extensamente por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que lleva a la hidrólisis en un derivado de ácido carboxílico inactivo (85% de metabolitos circulantes) y una mediada por enzimas múltiples del citocromo P450. Los citocromos primero oxidan el clopidogrel a un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo subsiguiente del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un derivado tiol de clopidogrel. Esta vía metabólica está mediada por CYP2C19, CYP3A, CYP2B6 y CYP1A2. El metabolito tiol activo se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria durante la duración de la plaqueta.

La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo es dos veces tan alta después de una dosis de carga de clopidogrel 300 mg como lo es luego de cuatro días de la dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ ocurre aproximadamente 30 a 60 minutos después de la dosificación. En el rango de dosis 75 a 300 mg, la farmacocinética del metabolito activo se desvía desde la proporcionalidad de la dosis: aumentar la dosis por un factor de cuatro tiene como resultado incrementos de 2,0 y 2,7 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, respectivamente.

Eliminación

Después de una dosis oral de clopidogrel ^{14}C rotulado en humanos, aproximadamente el 50% de la radioactividad total se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces durante los 5 días posdosificación.


MONICA SUSANA GUALDI
APODEVADA


GABRIEL SABZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12818
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Luego de una dosis única, oral de 75 mg, clopidogrel tiene un vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es acerca de 30 minutos.

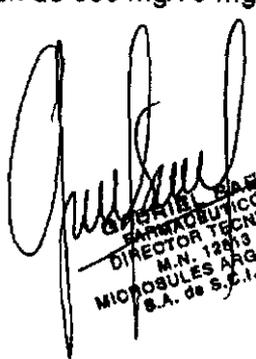
Farmacogenómico

El CYP2C19 está involucrado tanto en la formación del metabolito activo como el metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, según se midió por los ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Las variantes genéticas de otras enzimas CYP450 también pueden afectar la formación del metabolito activo de clopidogrel.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y *3 son no funcionales. CYP2C19*2 y *3 dan cuenta de la mayoría de los alelos de función reducida en los metabolizadores pobres en blancos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo reducido o ausente son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados a, CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Un paciente con condición de metabolizador pobre poseerá dos alelos de pérdida de función según se definió anteriormente. Las frecuencias publicadas para los genotipos de metabolizadores pobres de CYP2C19 son aproximadamente 2% para los blancos, 4% para los negros y 14% para los chinos. Están disponibles las pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado en 40 individuos sanos, 10 cada uno en los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19, evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias usando 300 mg seguido por 75 mg por día y 600 mg seguido por 150 mg por día, cada uno durante un total de 5 días. Se observó disminución en la exposición del metabolito activo e inhibición reducida de la agregación plaquetaria en los metabolizadores pobres cuando se comparó con los otros grupos. Cuando los metabolizadores pobres recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición del metabolito activo y la respuesta antiplaquetaria fueron mayores que con el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAENZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12213
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S. r. l. n. a.

establecido en los ensayos de resultados clínicos un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

Farmacocinética del metabolito activo y respuestas antiplaquetarias por la condición de metabolizador del CYP2C19

	Dosis	Ultrarrápido (n=10)	Extensivo (n=10)	intermedio (n=10)	Pobre (n=10)
C _{máx} (ng/mL)	300 mg (24 h)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 h)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (Día 5)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (Día 5)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA (%)*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Día 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Día 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI (%) [†]	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	77 (12)	91 (12)
	600 mg (24 h)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
	75 mg (Día 5)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
	150 mg (Día 5)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)

Los valores son medios (SD)

*Inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM ADP; el valor más grande indica mayor inhibición plaquetaria

[†] Fosfoproteína estimulada por vasodilatador – índice de reactividad plaquetaria; el valor más pequeño indica mayor inhibición plaquetaria

Algunos estudios publicados indican que los metabolizadores intermedios tienen disminución en la exposición del metabolito activo y efectos antiplaquetarios reducidos.

La relación entre el genotipo CYP2C19 y el resultado del tratamiento Clopidogrel 75 mg se evaluó en los análisis retrospectivos de individuos tratados con Clopidogrel 75 mg en el estudio CHARISMA (n = 4862) y TRITON-

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL BART
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROBULLES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

TIMI 38 (n = 1477), y en varios estudios de cohorte publicados. En TRITON-TIMI 38 y la mayoría de los estudios de cohorte, el grupo combinado de pacientes con condición de metabolizador pobre o intermedio tuvieron un índice más elevado de episodios cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular) o trombosis del stent comparado con los metabolizadores extensivos. En el estudio CHARISMA y uno de cohorte, el aumento en el índice de episodios se observó solamente en los metabolizadores pobres.

Estudios clínicos

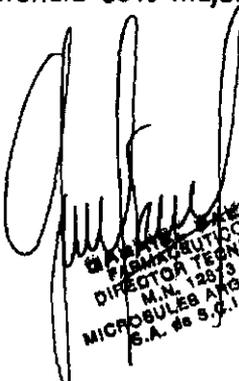
La evidencia clínica de la eficacia de Clopidogrel 75 mg deriva de tres ensayos doble ciego que involucran 77.599 pacientes. El estudio CAPRIE (clopidogrel vs. aspirina en pacientes con riesgo de episodios isquémicos) fue una comparación de Clopidogrel 75 mg con la aspirina. Los estudios CURE (clopidogrel en angina inestable para prevenir episodios isquémicos recurrentes) y COMMIT/CCS-2 (clopidogrel y metoprolol en ensayo de infarto de miocardio/estudio cardiaco chino segundo) fueron comparaciones de Clopidogrel 75 mg con placebo, suministrado en combinación con aspirina y otra terapia estándar. El estudio CHARISMA (clopidogrel para la evasión, manejo y estabilización isquémica de alto riesgo aterotrombótico) (n = 15.603) también comparó Clopidogrel 75 mg con placebo, suministrado en combinación con aspirina y otra terapia estándar.

Síndrome coronario agudo

CURE

El estudio CURE incluyó 12.562 pacientes con SCA sin elevación ST (AI o IMSEST) y presentando dentro de las 24 horas del principio del episodio más reciente de dolor de pecho o síntomas consistentes con la isquemia. Se requirió que los pacientes tuvieran cambios de ECG compatibles con nueva isquemia (sin elevación de ST) o enzimas cardíacas elevadas o troponina I o T a por lo menos dos veces el límite superior del normal. La población de pacientes fue en gran parte caucásica (82%) y comprendía 38% mujeres, y 52% pacientes \geq 65 años de edad.


 MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12873
 MICROBULES ARGENTINA
 S.A. de S.G.I...A.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Clopidogrel 75 mg (dosis de carga de 300 mg seguido por 75 mg una vez al día) o placebo, y fueron tratados por hasta un año. Los pacientes también recibieron aspirina (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándares como heparina. El uso de inhibidores GPIIb/IIIa no se permitió durante los tres días previos a la aleatorización.

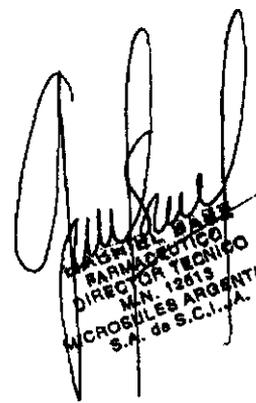
El número de pacientes que experimentaron el resultado primario (muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular) fue 582 (9,3%) en el grupo tratado con Clopidogrel 75 mg y 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, una reducción relativa de riesgo 20% (95% IC de 10%-28%; $p < 0,001$) para el grupo tratado con Clopidogrel 75 mg (ver Cuadro a continuación).

Episodios de resultados en el análisis primario de CURE

Resultado	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina)* (n=6259)	Placebo (+ aspirina)* (n=6303)	Reducción relativa de riesgo (%) (95% IC)
Resultado primario	582 (9,3%)	719 (11,4%)	20%
(muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular)			(10,3, 27,9) $p < 0,001$
Todos los episodios de resultados individuales:†			
Muerte CV	318 (5,1%)	345 (5,5%)	7% (-7,7, 20,6)
IM	324 (5,2%)	419 (6,6%)	23% (11,0, 33,4)
Accidente cerebrovascular	75 (1,2%)	87 (1,4%)	14% (-17,7, 36,6)
*Otros tratamientos estándares fueron usados según fue pertinente.			
† Los componentes individuales no representan un colapso de los resultados primarios y coprimarios, sino el número total de sujetos experimentando un episodio durante el curso del estudio.			

La mayor parte del beneficio de Clopidogrel 75 mg ocurrió en los primeros dos meses, pero la diferencia de placebo se mantuvo durante todo el curso del ensayo (hasta 12 meses).


 MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO
 M.N. 12615
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.



En el estudio CURE, el uso de Clopidogrel 75 mg se relacionó con una incidencia más baja de muerte CV, IM o accidente cerebrovascular en poblaciones de pacientes con características diferentes. Los beneficios asociados con Clopidogrel 75 mg fueron independientes del uso de otros tratamientos cardiovasculares a largo plazo y agudos, incluso heparina/LMWH, inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) intravenosos, drogas que reducen los lípidos, beta bloqueadores, e inhibidores de la ECA. La eficacia de Clopidogrel 75 mg se observó independientemente de la dosis de aspirina (75-325 mg una vez al día). No se permitió en el estudio CURE el uso de anticoagulantes orales, drogas antiplaquetarias no de estudio, y drogas antiinflamatorias no esteroides crónicas.

El uso de Clopidogrel 75 mg en el estudio CURE se asoció con una disminución en el uso del tratamiento trombolítico (71 pacientes [1,1%] en el grupo de Clopidogrel 75 mg, 126 pacientes [2,0%] en el grupo placebo; reducción relativa de riesgo de 43%), e inhibidores GPIIb/IIIa (369 pacientes [5,9%] en el grupo Clopidogrel 75 mg, 454 pacientes [7,2%] en el grupo placebo, reducción relativa de riesgo de 18%). El uso de Clopidogrel 75 mg en el estudio CURE no afectó el número de pacientes tratados con CABG o intervención coronaria percutánea PCI (con o sin stent), (2253 pacientes [36,0%] en el grupo Clopidogrel 75 mg, 2324 pacientes [36,9%] en el grupo placebo; reducción relativa de riesgo de 4,0%).

COMMIT

En pacientes con IMEST, la seguridad y eficacia de Clopidogrel 75 mg se evaluó en el estudio aleatorizado, placebo controlado, doble ciego, COMMIT. COMMIT incluyó 45.852 pacientes que presentaban dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas del infarto de miocardio con anomalías del ECG de apoyo (es decir, elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama fascicular izquierda). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Clopidogrel 75 mg (75 mg una vez al día) o placebo, en combinación con aspirina (162 mg por día), durante 28 días o hasta el alta del hospital, cualquiera fuera primero.


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MIDROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.



Los criterios principales de valoración fueron muerte de cualquier causa y la primera ocurrencia de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte.

La población de pacientes comprendía mujeres 28%, 58% edad \geq 60 años (26% edad \geq 70 años), 55% pacientes que recibieron trombolíticos, 68% que recibieron inhibidores ECA, y solo 3% experimentó PCI.

Como se muestra en el Cuadro siguiente, Clopidogrel 75 mg redujo significativamente el riesgo relativo de muerte de cualquier causa por 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte por 9% ($p=0,002$).

Episodios resultantes en el análisis de COMMIT

Episodio	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina) (N=22961)	Placebo (+ aspirina) (N=22891)	Índice de probabilidad (Odds ratio) (95% IC)	Valor p
Criterio compuesto de valoración: muerte, IM, o accidente cerebrovascular*	2121 (9,2%)	2310 (10,1%)	0,91 (0,86, 0,97)	0,002
Muerte	1726 (7,5%)	1845 (8,1%)	0,93 (0,87, 0,99)	0,029
IM no fatal**	270 (1,2%)	330 (1,4%)	0,81 (0,69, 0,95)	0,011
Accidente cerebrovascular no fatal**	127 (0,6%)	142 (0,6%)	0,89 (0,70, 1,13)	0,33

* La diferencia entre el criterio compuesto de valoración y la suma de muerte + IM no fatal + accidente cerebrovascular no fatal indica que 9 pacientes (2 clopidogrel y 7 placebo) sufrieron tanto un accidente cerebrovascular no fatal y un IM no fatal.

** El IM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal excluyen a los pacientes que murieron (de cualquier causa).

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

CAPRIE

MONICA SUSANA GUALDI
PODERADA

DANIEL GARCIA
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
N.º 12115
MICROBULLES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



El ensayo CAPRIE fue un estudio de 19.185 pacientes, 304 centros, internacional, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo que compara Clopidogrel 75 mg (75 mg al día) con aspirina (325 mg al día). Los pacientes aleatorizados tuvieron: 1) historias recientes de infarto de miocardio (dentro de los 35 días); 2) historias 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 tratamiento aleatorizado durante un promedio de 1,6 años (máximo de 3 años).

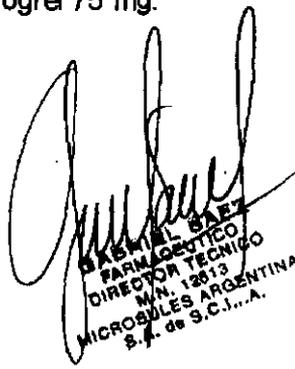
El resultado primario del ensayo fue el tiempo a la primera ocurrencia de nuevo accidente cerebrovascular isquémico (fatal o no), nuevo infarto de miocardio (fatal o no), u otra muerte vascular. Todas las muertes que no eran fácilmente atribuibles a las causas no vasculares fueron todas clasificadas como vasculares.

Episodios resultantes en el análisis primario de CAPRIE

Pacientes	Clopidogrel 75 mg n=9599	aspirina n=9586
Accidente cerebrovascular isquémico (fatal o no)	438 (4,6%)	461 (4,8%)
IM (fatal o no)	275 (2,9%)	333 (3,5%)
Otra muerte vascular	226 (2,4%)	226 (2,4%)
Total	939 (9,8%)	1020 (10,6%)

Como se muestra en el cuadro, Clopidogrel 75 mg se asocia con una incidencia más baja de episodios resultantes, principalmente IM. La reducción relativa de riesgo general (9,8% vs. 10,6%) fue 8,7%, $p=0,045$. Se obtuvieron resultados similares cuando la mortalidad de todas las causas y los accidentes cerebrovasculares de todas las causas fueron contados en lugar de la mortalidad vascular y accidentes cerebrovasculares isquémicos (reducción de riesgo 6,9%). En pacientes que sobrevivieron un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el estudio, la incidencia de episodios subsiguientes fue más baja en el grupo de Clopidogrel 75 mg.


 MONICA SUSANA GUALDI
 APODERADA


 GABRIEL BAETZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12013
 MICROBULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.



El significado estadístico que favorece a Clopidogrel 75 mg sobre la aspirina fue marginal ($p=0,045$). Sin embargo, debido a que la aspirina en sí misma es efectiva en la reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, el efecto de Clopidogrel 75 mg es sustancial.

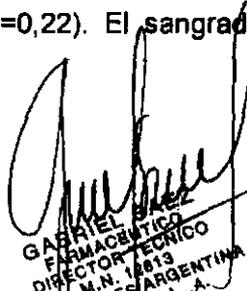
El estudio CAPRIE Incluyó una población que fue aleatorizada de acuerdo con 3 criterios de entrada. La eficacia de Clopidogrel 75 mg referente a la aspirina fue heterogénea a través de estos subgrupos aleatorizados ($p=0,043$). No está claro si esta diferencia es real o una ocurrencia casual. Aunque el ensayo de CAPRIE no se diseñó para evaluar el beneficio relativo de Clopidogrel 75 mg sobre la aspirina en los subgrupos de pacientes individuales, el beneficio pareció ser más fuerte en los pacientes que estuvieron enrolados debido a enfermedad vascular periférica (en especial aquellos que también tenían una historia de infarto de miocardio) y más débil en los pacientes con accidente cerebrovascular. En los pacientes que se enrolaron en el ensayo en la base única de un infarto de miocardio reciente, Clopidogrel 75 mg no fue numéricamente superior a la aspirina.

Carencia de beneficio establecido de Clopidogrel 75 mg más aspirina en pacientes con factores de riesgo múltiples o enfermedad vascular establecida

CHARISMA

El ensayo de CHARISMA fue un estudio de 15.603 individuos, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo que compara Clopidogrel 75 mg (75 mg al día) con placebo para la prevención de episodios isquémicos en pacientes con enfermedad vascular o factores de riesgo múltiples para aterosclerosis. Todos los individuos fueron tratados con aspirina 75-162 al día. La duración media del tratamiento fue 23 meses. El estudio falló en demostrar una reducción en la ocurrencia del criterio principal de valoración, una combinación de muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular. Un total de 534 (6,9%) pacientes en el grupo Clopidogrel 75 mg versus 573 (7,4%) pacientes en el grupo placebo experimentaron un episodio de resultado primario ($p=0,22$). El sangrado de


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SILES
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

todas las severidades fue más común en los sujetos aleatorizados a Clopidogrel 75 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Síndrome coronario agudo

Clopidogrel 75 mg puede administrarse con o sin comida.

- Para los pacientes con SCA sin elevación de ST (AI/IMSEST), iniciar Clopidogrel 75 mg con una dosis única de carga oral de 300 mg y luego continuar en 75 mg una vez al día. Dar comienzo a la aspirina (75-325 mg una vez al día) y continuar en combinación con Clopidogrel 75 mg.
- Para los pacientes con IMEST, la dosis recomendada de Clopidogrel 75 mg es 75 mg una vez al día en forma oral, administrado en combinación con aspirina (75-325 mg una vez al día), con o sin trombolíticos. Clopidogrel 75 mg puede iniciarse con o sin una dosis de carga.

IM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

La dosis recomendada de Clopidogrel 75 mg es 75 mg una vez al día en forma oral, con o sin comida.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

La condición de metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia con disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Aunque un régimen de dosis más elevado (dosis de carga de 600 mg seguido por 150 mg una vez al día) en metabolizadores pobres aumenta la respuesta antiplaquetaria, no se ha establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes en ensayos de resultados clínicos.

CONTRAINDICACIONES

Sangrado activo

Clopidogrel 75 mg está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia Intracraneal.


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BARB
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
N.º 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

5597



Hipersensibilidad

Clopidogrel 75 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (ej., anafilaxia) al clopidogrel o cualquier componente del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

ADVERTENCIA

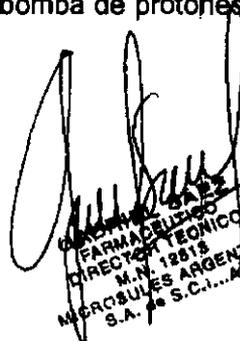
EFFECTIVIDAD DISMINUIDA EN METABOLIZADORES POBRES

La efectividad de Clopidogrel 75 mg depende de su activación a un metabolito activo por el sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19. Clopidogrel 75 mg en las dosis recomendadas forma menos de aquel metabolito y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria en pacientes que son metabolizadores pobres del CYP2C19. Los metabolizadores pobres con síndrome coronario agudo o que experimentan la intervención coronaria percutánea tratados con Clopidogrel 75 mg en las dosis recomendadas muestran índices más altos de episodios cardiovasculares que los pacientes con la función CYP2C19 normal. Están disponibles las pruebas para identificar un genotipo CYP2C19 del paciente; estas pruebas se pueden usar como ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar estrategias de tratamiento o tratamiento alternativo en pacientes identificados como metabolizadores pobres del CYP2C19.

Actividad antiplaquetaria disminuida debido al deterioro en la función CYP2C19

Clopidogrel es un profarmáco. La inhibición de la agregación plaquetaria por medio de clopidogrel se debe completamente a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede deteriorarse por variaciones genéticas en el CYP2C19 y por medicaciones concomitantes que interfieren con el CYP2C19. Evitar el uso concomitante de Clopidogrel 75 mg y drogas que inhiben la actividad de CYP2C19. La coadministración de Clopidogrel 75 mg con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones que es


MONICA BUSANA GUALDI
APODERADA


FARMACIA S.A.S.
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. S.C.I...A.



un inhibidor de CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de Clopidogrel 75 mg si se suministra en forma concomitante o si se suministra con un intervalo de 12 horas.

Riesgo general de hemorragia

Las tienopiridinas, incluso Clopidogrel 75 mg, aumentan el riesgo de hemorragia. Si un paciente va a operarse y no se desea un efecto antiplaquetario, discontinuar Clopidogrel 75 mg 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que cesaron el tratamiento más de 5 días antes del CABG (bypass coronario arterial por injerto) los índices de hemorragia mayor fueron similares (Índice de episodios 4,4% Clopidogrel 75 mg + aspirina; 5,3% placebo + aspirina). En los pacientes que permanecieron en el tratamiento dentro de los 5 días del CABG, el índice de hemorragia mayor fue 9,6% para Clopidogrel 75 mg + aspirina, y 6,3% para placebo + aspirina.

Las tienopiridinas inhiben la agregación plaquetaria durante el plazo de vida de la plaqueta (7-10 días), así que retener una dosis no será útil en el manejo de un episodio de hemorragia o en el riesgo de hemorragia asociado con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo de clopidogrel es corta, es posible restaurar la hemostasia al administrar plaquetas exógenas; sin embargo, las transfusiones de plaquetas dentro de las 4 horas de la dosis de carga o 2 horas de la dosis de mantenimiento pueden ser menos efectivas.

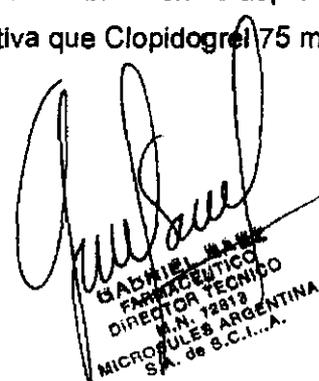
Discontinuación de Clopidogrel 75 mg

Evitar intervalos en el tratamiento, y si Clopidogrel 75 mg debe discontinuarse temporariamente, reiniciar tan pronto como sea posible. La discontinuación prematura de Clopidogrel 75 mg puede aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares.

Pacientes con ataque isquémico transitorio reciente (AIT) o accidente cerebrovascular

En pacientes con AIT reciente o accidente cerebrovascular que tienen un riesgo elevado de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y Clopidogrel 75 mg no ha demostrado ser más efectiva que Clopidogrel 75 mg


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL VIALE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12812
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.



solo, pero se ha demostrado que la combinación aumenta la hemorragia mayor.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (*TTP*), a veces fatal, después del uso de Clopidogrel 75 mg, algunas veces luego de una exposición corta (< 2 semanas). La *TTP* es una condición grave que requiere tratamiento urgente incluso plasmaféresis (intercambio de plasma). Se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos [RBC fragmentados] observados en el frotis periférico), hallazgos neurológicos, disfunción renal, y fiebre.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No hubo evidencia de tumorigenicidad cuando se administró clopidogrel durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis hasta 77 mg/kg por día, lo cual proporcionó exposiciones plasmáticas > 25 veces que en humanos en la dosis diaria recomendada de 75 mg.

El clopidogrel no fue genotóxico en cuatro pruebas *in vitro* (prueba de Ames, prueba de reparación de ADN en hepatocitos de rata, análisis de mutación de genes en fibroblastos de hámster chino, y análisis de cromosoma en metafase de linfocitos humanos) y en una prueba *in vivo* (prueba de micronúcleos por vía oral en ratones).

Se detectó que clopidogrel no tuvo efecto en la fertilidad de las ratas machos y hembras en dosis orales hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m²).

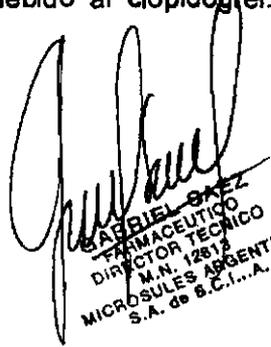
Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos en dosis hasta 500 y 300 mg/kg/día, respectivamente (65 y 78 veces la dosis diaria humana recomendada, respectivamente, en una base de mg/m²), no revelaron evidencia de fertilidad deteriorada o fetotoxicidad debido al clopidogrel. Sin


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de una respuesta humana, Clopidogrel 75 mg debe usarse durante el embarazo sólo si claramente se necesita.

Madres lactantes

Los estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial por reacciones adversas graves del clopidogrel en niños lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico

Del número total de individuos en los estudios clínicos controlados CAPRIE y CURE, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con Clopidogrel 75 mg tenían o eran mayores de 65 años de edad, y el 15% tenía o era mayor de 75 años de edad. En el COMMIT, aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con Clopidogrel 75 mg tenían o eran mayores de 60 años, el 26% de los cuales tenían o eran mayores de 70 años de edad.

El riesgo observado de episodios de hemorragia con clopidogrel más aspirina versus placebo más aspirina por categoría de edad se provee en los Cuadros 1 y 2 para los ensayos de CURE y COMMIT, respectivamente [ver **REACCIONES ADVERSAS**]. No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa y moderada.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores del CYP2C19

Clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por CYP2C19. El uso concomitante de drogas que inhiben la actividad de esta enzima tiene como resultado concentraciones plasmáticas reducidas del metabolito activo de clopidogrel y una reducción en la inhibición plaquetaria. Evite el uso concomitante de drogas que inhiben el CYP2C19, ej., omeprazol [ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS].

Omeprazol

En un estudio clínico cruzado, se administró Clopidogrel 75 mg a 72 individuos sanos (dosis de carga de 300 mg seguido por 75 mg por día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que Clopidogrel 75 mg) durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel se redujo un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando Clopidogrel 75 mg y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria se redujo un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando Clopidogrel 75 mg y omeprazol se administraron juntos.

En otro estudio, se suministró a 72 individuos sanos las mismas dosis de Clopidogrel 75 mg y omeprazol pero las drogas se administraron con 12 horas de intervalo; los resultados fueron similares, indicando que la administración de Clopidogrel 75 mg y omeprazol en tiempos diferentes no evita su interacción [ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS].

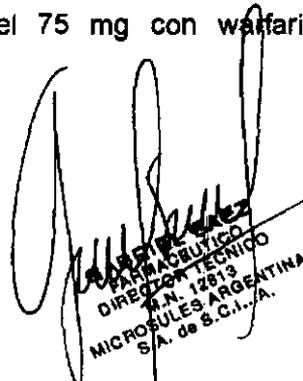
Drogas antiinflamatorias no esteroides

La coadministración de Clopidogrel 75 mg y las drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID, por sus siglas en inglés) aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Warfarina (sustratos de CYP2C9)

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg por día no modificó la farmacocinética de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) o el INR (cociente internacional normalizado) en pacientes que reciben el tratamiento de warfarina a largo plazo, la coadministración de Clopidogrel 75 mg con warfarina


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DIRECTOR TÉCNICO
FARMACIA TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.



incrementa el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes en la hemostasia.

Sin embargo, en altas concentraciones *in vitro*, clopidogrel inhibe el CYP2C9.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones y duraciones de seguimiento ampliamente diversas, los índices de reacción adversos observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otra droga y puede que no reflejen los índices observados en la práctica.

Clopidogrel 75 mg se ha evaluado por seguridad en más de 54.000 pacientes, incluso más de 21.000 pacientes tratados durante 1 año o más. Las reacciones adversas clínicamente importantes observadas en los ensayos que comparan Clopidogrel 75 mg más aspirina con placebo más aspirina y ensayos que comparan Clopidogrel 75 mg solo con aspirina sola se plantean a continuación.

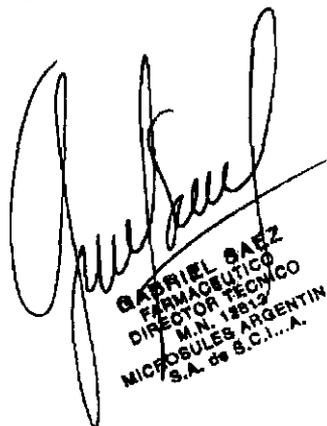
Hemorragia

CURE

En el estudio CURE, el uso de Clopidogrel 75 mg con aspirina se asoció con un incremento en el sangrado mayor (en especial gastrointestinal y en sitios de punción) comparado a placebo con aspirina (ver Cuadro 1). La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y sangrado fatal (0,2%) fueron iguales en ambos grupos. Otros episodios de sangrado que se informaron con más frecuencia en el grupo de clopidogrel fueron epistaxis, hematuria, y moretones. La incidencia general de hemorragia se describe en el cuadro 1.



MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12812
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

Cuadro 1: Incidencia del estudio CURE de complicaciones de hemorragia (% pacientes)

Episodio	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina)* (n=6259)	Placebo (+ aspirina)* (n=6303)	Valor p
Sangrado mayor [†]	3,7 [‡]	2,7 [§]	0,001
Sangrado con riesgo de vida	2,2	1,8	0,13
Fatal	0,2	0,2	
Caída de hemoglobina 5 g/dL	0,9	0,9	
Requerimiento de intervención quirúrgica	0,7	0,7	
Accidentes cerebrovasculares hemorrágicos	0,1	0,1	
Requirimiento de inotrópicos	0,5	0,5	
Requerimiento de transfusión (≥ 4 unidades)	1,2	1,0	
Otro sangrado mayor	1,6	1,0	0,005
Incapacitante de manera significativa	0,4	0,3	
Sangrado intraocular con pérdida de visión significativa	0,05	0,03	
Requerimiento 2-3 unidades de sangre	1,3	0,9	
Sangrado menor [¶]	5,1	2,4	< 0,001

* Se usaron otros tratamientos estándares según fue conveniente.
[†] Con riesgo de vida y otro sangrado mayor.
[‡] La tasa de episodios de sangrado mayor para Clopidogrel 75 mg + aspirina fue dosis dependiente en la aspirina: < 100 mg = 2,6%; 100-200 mg = 3,5%; > 200 mg = 4,9%. Las tasas de episodios de sangrado mayor para Clopidogrel 75 mg + aspirina por edad fueron: < 65 años = 2,5%, ≥ 65 a < 75 años = 4,1%, ≥ 75 años = 5,9%
[§] La tasa de episodios de sangrado mayor para placebo + aspirina fue dosis dependiente en la aspirina: < 100 mg = 2,0%; 100-200 mg = 2,3%; > 200 mg = 4,0%. Las tasas de episodios de sangrado mayor para placebo + aspirina por edad fueron: < 65 años = 2,1%, ≥ 65 a < 75 años = 3,1%, ≥ 75 años = 3,6%
[¶] Condujo a la interrupción de la medicación de estudio.

Noventa y dos por ciento (92%) de los pacientes en el estudio de CURE recibieron heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM), y el índice de hemorragia en estos pacientes fue similar a los resultados generales.

MONICA/SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.

COMMIT

En el estudio COMMIT, se observaron índices similares de sangrado mayor en los grupos de Clopidogrel 75 mg y placebo, ambos de los cuales también recibieron aspirina (ver Cuadro 2).

Cuadro 2: Incidencia de episodios de hemorragia en el estudio COMMIT (% pacientes)

Tipo de sangrado	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina) (n=22961)	Placebo (+ aspirina) (n=22891)	Valor p
Hemorragia** cerebral o no cerebral mayor*	0,6	0,5	0,59
No cerebral mayor	0,4	0,3	0,48
Fatal	0,2	0,2	0,90
Accidente cerebrovascular hemorrágico	0,2	0,2	0,91
Fatal	0,2	0,2	0,81
Otra hemorragia no cerebral (no mayor)	3,6	3,1	0,005
Cualquier hemorragia no cerebral	3,9	3,4	0,004

* Los sangrados mayores fueron hemorragias cerebrales o hemorragias no cerebrales que se consideraron que han causado muerte o han requerido transfusión.

** El índice relativo de hemorragia cerebral o no cerebral mayor fue independiente de la edad. Las tasas de episodios para Clopidogrel 75 mg + aspirina por edad fueron: < 60 años = 0,3%, ≥ 60 a < 70 años = 0,7%, ≥ 70 años = 0,8%. Las tasas de episodios para placebo + aspirina por edad fueron: < 60 años = 0,4%, ≥ 60 a < 70 años = 0,6%, ≥ 70 años = 0,7%.

CAPRIE (Clopidogrel 75 mg vs. aspirina)

En el estudio CAPRIE, la hemorragia gastrointestinal ocurrió en un índice de 2,0% en aquellos que tomaron Clopidogrel 75 mg vs. 2,7% en aquellos que tomaron aspirina; la hemorragia que requirió de hospitalización sucedió en el 0,7% y 1,1%, respectivamente. La incidencia de la hemorragia intracraneal fue 0,4% para Clopidogrel 75 mg comparado con 0,5% para la aspirina.

Otros episodios de hemorragia que se informaron con más frecuencia en el grupo de Clopidogrel 75 mg fueron epistaxis y hematoma.


MONICA SUBANA GUALDI
APODERADA


FARMACELUZAS
FARMACIA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12818
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I...A.



Otros efectos adversos

En los estudios CURE y CHARISMA, los cuales comparó Clopidogrel 75 mg más aspirina con aspirina sola, no hubo diferencia en la tasa de efectos adversos (aparte de la hemorragia) entre Clopidogrel 75 mg y placebo.

En el estudio CAPRIE, el cual comparó Clopidogrel 75 mg con aspirina, se informó prurito con más frecuencia en aquellos que tomaron Clopidogrel 75 mg. No se informó ninguna otra diferencia en la tasa de eventos adversos (aparte de la hemorragia).

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posaprobación de Clopidogrel 75 mg. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de un tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición farmacológica.

- **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:** agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (*TTP*, por sus siglas en inglés)
- **Trastornos gastrointestinales:** hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con resultado fatal, colitis (Inclusive colitis linfocítica o ulcerativa) pancreatitis, estomatitis
- **Trastornos generales y condición del sitio de administración:** fiebre, hemorragia de la herida quirúrgica
- **Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática aguda, hepatitis (no infecciosa), prueba de la función hepática anormal
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero
- **Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y óseos:** hemorragia musculoesquelética, mialgia, artralgia, artritis
- **Trastornos del sistema nervioso:** trastornos del gusto, hemorragia intracraneal fatal
- **Trastornos oculares:** hemorragia ocular (conjuntival, ocular, de retina)

MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA

GABRIEL ESTEBAN
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULEB ARGENTINA
S.A. de S.C.L.A.



- **Trastornos psiquiátricos:** confusión, alucinaciones
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemorragias del tracto respiratorio
- **Trastornos renales y urinarios:** glomerulopatía, niveles de creatinina aumentados
- **Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:** rash maculopapular o eritematoso, urticaria, dermatitis ampollar, eczema, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, sangrado cutáneo, liquen plano
- **Trastornos vasculares:** vasculitis, hipotensión

SOBREDOSIFICACIÓN

La inhibición plaquetaria por Clopidogrel 75 mg es irreversible y durará durante la vida de la plaqueta. La sobredosis después de la administración de clopidogrel puede tener como resultado complicaciones hemorrágicas. Una dosis oral única de clopidogrel en 1500 o 2000 mg/kg fue letal para los ratones y para las ratas y en 3000 mg/kg para los babuinos. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos, prostración, respiración dificultosa, y hemorragia gastrointestinal en animales.

En base a la viabilidad biológica, la transfusión de plaquetas puede restaurar la capacidad de coagulación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

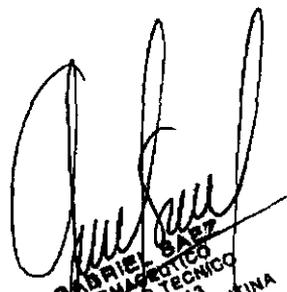
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA



GABRIEL SAEP
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSUBJES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

5597



CONSERVACIÓN

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO: 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.789

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

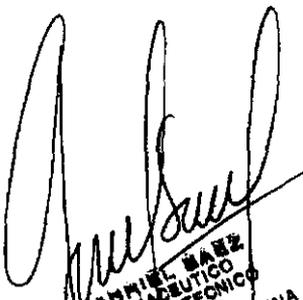
Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Hipólito Irigoyen 3769/71- CABA

Fecha última revisión:


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12013
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.