



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

DISPOSICIÓN N°

**8107**

**BUENOS AIRES, 20 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021555-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLO 01.01.05 / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 50.282.

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

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N° **8107**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

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 CLO 01.01.05 / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 50.282 y Disposición N° 2371/02, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 40 a 51, 52 a 63 y 65 a 77.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2371/02 los prospectos autorizados por las fojas 40 a 51 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.282 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

57



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

DISPOSICIÓN Nº **8107**

ARTICULO 4º. - 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 Nº 1-0047-0000-021555-10-0

DISPOSICION Nº

**8107**

js

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



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**8107**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.282 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLO 01.01.05 / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2371/02.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-003647-01-7.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6747/02.-	Prospectos de fs. 40 a 51, 52 a 63 y 65 a 77, corresponde desglosar de fs. 40 a 51.-

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.282 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**20 DIC 2010**.....de .....

Expediente N° 1-0047-0000-021555-10-0

DISPOSICIÓN N°

js

**8107**

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

8107



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto  
**CLO 01.01.05**  
**CLOPIDOGREL**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel sulfato ácido 97,9 mg  
(equivalente a 75,0 mg de Clopidogrel)

Excipientes:

Cellactose 80	120,75 mg
Almidón glicolato de sodio	9,40 mg
Talco	2,672 mg
Estearil fumarato de sodio	5,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,672 mg
Polietilenglicol 6000	1,336 mg
Povidona	0,534 mg
Propilenglicol	1,384 mg
Dióxido de titanio	1,336 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,25 mg
Óxido férrico amarillo	0,022 mg
Óxido férrico rojo	0,022 mg
Óxido férrico pardo	0,022 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antitrombótico. Antiagregante plaquetario.

**INDICACIONES:****Síndrome coronario agudo (SCA)**

- En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST), incluyendo aquellos pacientes que tienen que ser tratados médicamente o que deban ser sometidos a revascularización coronaria, clopidogrel ha mostrado una reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ataque cerebral, así como

Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

también en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ataque cerebral e isquemia refractaria.

- En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, clopidogrel ha demostrado una reducción en la tasa de muerte de cualquier causa y en el punto final combinado de muerte, reinfarto, o ataque cerebral. Se desconoce el beneficio de clopidogrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria.

La duración óptima del tratamiento con clopidogrel en pacientes con SCA no se conoce.

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

En pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, ACV reciente o enfermedad arterial periférica establecida, clopidogrel ha mostrado una reducción en el punto final combinado de nuevo ACV isquémico (fatal o no fatal), nuevo infarto de miocardio (fatal o no fatal), y otras muertes de causa vascular.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCION FARMACOLÓGICA**

El clopidogrel es un inhibidor selectivo e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

En estudios in vivo en animales se ha observado que clopidogrel:

- Inhibe la formación del trombo en modelos de trombosis dependientes de plaquetas.
- Inhibe la trombosis por stent en varios modelos (potenciado por aspirina).
- Prolonga el tiempo de sangría.
- Inhibe el engrosamiento de la íntima después del daño endotelial.
- Potencia la actividad trombolítica de estreptoquinasa y de alteplase (t-PA).

En estudios clínicos se ha demostrado que clopidogrel reduce los eventos ateroscleróticos tales como el infarto de miocardio, el ACV isquémico y la muerte vascular.

*Mecanismo de acción:*

El clopidogrel, luego de su activación por biotransformación hepática mediada por la CYP 450 inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario. El ADP está presente en los gránulos densos dentro de las plaquetas y una vez liberado por secreción puede iniciar y reforzar la agregación. La agregación plaquetaria inducida por ADP involucra 3 tipos de receptores plaquetarios. La activación de los mismos resulta en un cambio en la forma de la plaqueta, el incremento del calcio intracelular y en última instancia el acople entre el fibrinógeno y su receptor plaquetario, el complejo glicoproteico GP IIb / IIIa, lo que da origen a la unión entre plaquetas adyacentes.



Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

En dosis terapéuticas (75 mg/día), clopidogrel impidió la unión de fibrinógeno sin modificar el complejo glicoproteico (GP) IIb / IIIa en plaquetas provenientes de voluntarios sanos.

Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

El clopidogrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. Por consiguiente, las plaquetas expuestas a clopidogrel se ven afectadas durante el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las plaquetas (aproximadamente 7 días).

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel produce, desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y 7 de tratamiento, con un nivel medio de inhibición de entre el 40 % y el 60 %. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría gradualmente retornan a los valores basales luego de 5 – 7 días de interrumpido el tratamiento.

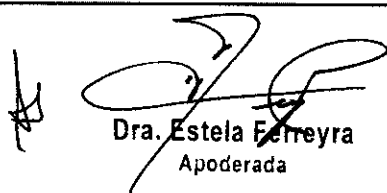
#### FARMACOCINÉTICA:

*Absorción:* clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de la molécula original son muy bajas y por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/l) transcurridas 2 horas de su administración. Estimaciones realizadas en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel indican que la absorción es como mínimo del 50 %.

*Distribución:* In vitro, clopidogrel y su metabolito principal circulante se unen de forma reversible a proteínas humanas (98 % y 94 % respectivamente). In vitro, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

*Metabolismo:* Clopidogrel es una pro-droga. Sufre un importante metabolismo hepático, a través de dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas que conduce a su metabolito principal, inactivo, el derivado ácido carboxílico, que representa alrededor del 85 % del compuesto circulante en plasma; y otra, una vía oxidativa regulada principalmente por las isoenzimas 2B6 y 3A4 de la citocromo P450 y en menor medida por las CYP 1A1, 1A2 y 2C19, que conduce al metabolito activo, un derivado tiol, que se forma por oxidación de clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel e hidrólisis subsiguiente. Clopidogrel es una prodroga. El metabolito activo, que ha sido aislado in vitro, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, produciendo inhibición de la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en plasma.

La cinética del metabolito principal circulante es lineal para el rango de dosis de clopidogrel comprendido entre 50 y 150 mg.

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478



La  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo se duplica luego de una dosis única de ataque de 300 mg de clopidogrel al igual que luego de cuatro días de dosis de mantenimiento con 75 mg/día. La  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza aproximadamente luego de 30 a 60 minutos de la dosis. En el rango de dosis de 75 a 300 mg la farmacocinética del metabolito activo no es proporcional a la dosis.

Estudios in vitro, utilizando microsomas de hígado humano, han demostrado que clopidogrel inhibe la CYP 2C9. Esta inhibición puede conducir a un aumento de la tasa plasmática de productos tales como tolbutamida o fenitoína, que son metabolizados por esta isoenzima de la CYP 450.

*Eliminación:* luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con  $C^{14}$  en humanos, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces durante los 5 días siguientes a la administración. Luego de una dosis única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es de alrededor de 30 minutos.

*Efecto de los alimentos:* la administración de clopidogrel con las comidas no modificó en forma significativa la biodisponibilidad de clopidogrel según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

*Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:*

*Pacientes geriátricos:* las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevados en ancianos (> 75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes. No obstante, estos niveles más elevados en plasma no se asociaron con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No se requiere un ajuste de la dosificación en pacientes ancianos.

*Insuficiencia renal:* Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante fueron menores en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina entre 5 y 15 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min) en relación a voluntarios sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25 %) que la observada en voluntarios sanos.

*Insuficiencia hepática:* el deterioro hepático leve a moderado parece enlentecer la biotransformación hepática del clopidogrel pero no altera la disponibilidad del metabolito activo.

Tras la administración de dosis repetidas de clopidogrel (75 mg/día) a pacientes con deterioro hepático severo, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en individuos sanos.

*Género:* En un pequeño estudio comparativo entre hombres y mujeres, se observó menor inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ADP en mujeres.

*Variabilidad farmacogenómica:* El gen CYP2C19 se encuentra involucrado en la formación del metabolito activo de clopidogrel y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y



Dra. Estela Ferréyra  
Apoderada



Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478



el efecto antiplaquetario del metabolito activo de clopidogrel difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Variantes genéticas de otras enzimas del sistema CYP450 pueden afectar también la formación del metabolito activo.

Las variables polimorfas del gen CYP2C19 se transmiten por herencia, y caracterizan a una parte de la población, la que según la alternancia en uno o en dos de los alelos, se encontrarán clasificados como metabolizadores rápidos (con actividad enzimática normal), metabolizadores intermedios (con actividad enzimática reducida, no se alcanzan los niveles terapéuticos del metabolito activo en sangre) y metabolizadores lentos (sin actividad enzimática, sin actividad terapéutica independientemente de la dosis del fármaco)

El alelo CYP2C19\*1 corresponde a la forma completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 son no funcionales. Las variantes CYP2C19\*2 y \*3 son las principales responsables de la reducción de la funcionalidad de los alelos en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos se asocian con ausencia o reducción del metabolismo pero son menos frecuentes, e incluyen, pero no se limitan a, CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8. Un paciente con la clasificación de metabolizador lento va a poseer dos alelos no funcionales. Las frecuencias poblacionales publicadas para los genotipos CYP2C19 metabolizadores lentos son aproximadamente: 2 % para la población blanca, 4% para la población negra y 14 % para la china. Existen ensayos para determinar el genotipo CYP2C19 de los pacientes.

Algunos estudios publicados sugieren que los metabolizadores intermedios tienen una menor exposición al metabolito activo y una disminución de los efectos antiplaquetarios.

La presencia de las dos formas o una de ellas de estos alelos isomorfos inactivos del gen hacen que el paciente tenga una mayor probabilidad de sufrir otro evento ACV con desenlace fatal. Con un solo alelo atípico se tendría un pronóstico con el doble de riesgo del de la forma normal. Con los dos alelos atípicos presentes se tendría un factor multiplicador de riesgo de 3,6.

La siguiente tabla muestra la frecuencia del polimorfismo del gen CYP2C19 en la población general:

	Frecuencia (%)		
	Blancos (n = 1.356)	Negros (n = 966)	Chinos (n = 573)
Metabolizadores rápidos	74	66	38
Metabolizadores intermedios	26	29	50
Metabolizadores lentos	2	4	14

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

### Síndrome coronario agudo (SCA)

Clopidogrel puede administrarse con o fuera de las comidas.

- Para pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, iniciar con una dosis única oral de carga de 300 mg de clopidogrel, en combinación con una dosis de aspirina que no supere los 100 mg/día.

Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

8107



BALIARDA S.A.

Continuar con 75 mg una vez por día en combinación con aspirina en dosis que no supere los 100 mg/día. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Datos surgidos de ensayos clínicos mostraron beneficios hasta los 12 meses.

- Para pacientes con SCA con elevación del ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez por día, administrado en combinación con una dosis de aspirina que no supere los 100 mg/día, con o sin trombolíticos. El tratamiento con clopidogrel puede iniciarse con o sin dosis de carga.

**Infarto de miocardio reciente, ACV reciente, o enfermedad arterial periférica establecida**

La dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez por día con o fuera de las comidas.

**Metabolizadores lentos del CYP2C19**

La categoría metabolizador lento del CYP2C19 está asociada con una menor respuesta antiplaquetaria del clopidogrel. Sin embargo, un régimen de dosis elevadas (600 mg de dosis de ataque seguido de 150 mg una vez por día) puede incrementar la respuesta antiplaquetaria. No se ha establecido un régimen de dosis apropiado para los pacientes que se encuentran dentro de esta categoría.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar: por ej. úlcera gastroduodenal activa. Hemorragia intracraneal. Lactancia.

**ADVERTENCIAS:**

*Pacientes con Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT):*


Se ha reportado PTT, en algunos casos fatal, luego del uso de clopidogrel, a veces luego de un corto período de exposición (< 2 semanas). PTT es una condición severa que requiere tratamiento urgente incluyendo plasmaféresis (remoción del plasma). Se caracteriza por trombocitopenia, microangiopatía, anemia hemolítica con esquistocitos (glóbulos rojos fragmentados) en el frotis de sangre periférica, hallazgos neurológicos, disfunción renal, y fiebre. (Véase *Reacciones Adversas*).

**PRECAUCIONES:**

*Disminución de la actividad antiplaquetaria debido a deficiencias en la función de CYP2C19:*

Clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria del clopidogrel es enteramente debida a su metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel hacia su metabolito activo puede verse afectado por variaciones genéticas en CYP2C19 y por medicaciones concomitantes que pudieran interferir con la CYP2C19. Evitar el uso concomitante de clopidogrel e inhibidores fuertes o moderados de la CYP2C19. La coadministración de clopidogrel con omeprazol, un inhibidor moderado de la CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de clopidogrel si se administran en forma conjunta o con 12 horas de separación.

*Riesgo General de Sangrado:* del mismo modo que con otros fármacos antiplaquetarios, clopidogrel debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debido a traumatismos, cirugía u

  
Dra. Estela Ferreyra  
A. Poderada



  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

otras situaciones patológicas. Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 5 días antes de la intervención.

Las tienopiridinas, como el clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria por el tiempo de vida de la plaqueta (7-10 días), por lo que omitir una dosis no será útil en el manejo del sangrado o en el riesgo asociado con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo del clopidogrel es corta, puede ser posible restaurar la hemostasis por la administración exógena de plaquetas. La administración de plaquetas por transfusión dentro de las cuatro horas de la dosis de ataque o luego de las dos horas de la dosis de mantenimiento puede ser menos efectiva.

*Discontinuación del tratamiento:*

Evitar interrupciones durante el tratamiento con clopidogrel. Si debe ser temporariamente discontinuado, volver a comenzar tan pronto como sea posible. La discontinuación puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares.

*Pacientes con accidente isquémico transitorio reciente (AIT) o ACV:*

En pacientes con AIT o ACV que presentan riesgo elevado de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y clopidogrel no ha mostrado ser más efectiva que clopidogrel solo, pero la combinación ha mostrado incrementar el sangrado.

Debido al posible aumento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de clopidogrel con aspirina, AINEs, heparina o trombolíticos debe realizarse con precaución. (Véase *Interacciones medicamentosas*).

*Riesgo de hemorragia gastrointestinal:* clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con propensión a sangrar (particularmente, gastrointestinales e intraoculares). Las drogas que podrían inducir tales lesiones (ej. aspirina y AINEs) se deben utilizar con precaución en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel (Véase *Interacciones medicamentosas*).

En un estudio comparativo con aspirina de diseño doble – ciego multicéntrico, en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos: CAPRIE, el tratamiento con clopidogrel se asoció con hemorragia gastrointestinal en un 2,0% de los pacientes vs. el 2,7% en los tratados con aspirina.

*Insuficiencia hepática:* No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Insuficiencia renal:* la experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

*Pacientes ancianos:* No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

**Uso Pediátrico:** no se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

**Embarazo:** los estudios de reproducción en ratas y conejos no han revelado efectos en cuanto a reducción de la fertilidad o daño fetal debidos a clopidogrel. No obstante, dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se desaconseja la administración de clopidogrel durante el embarazo. Su uso durante el embarazo debería limitarse sólo al caso en que es claramente necesario. Categoría B.

**Lactancia:** los estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de la droga para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

**Información para el paciente:** debe advertirse a los pacientes de la posibilidad de hemorragias más prolongadas por efecto del tratamiento con clopidogrel, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual.

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar otro tratamiento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

**Interacciones medicamentosas:**

**- Drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19:**

Las drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19 podrían desplazar del sitio de acción enzimático al clopidogrel, y según la intensidad intrínseca de cada droga para inducir este desplazamiento, se tendrá un efecto clínico significativo o no sobre el clopidogrel.

**Drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19**

PPI	Antiepilépticos	Otros
Omeprazol	Diazepam	Amitriptilina, Fluvoxamina
Lanzoprazol - Esomeprazol	Fenitoína	Fluoxetina, Clomipramina, Etravirina
Pantoprazol	Fenobarbital	Moclobemida, Ciclofosfamida
	Felbamate	Voriconazol, Fluconazol, Progesterona
		Ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina
		Carbamazepina, Oxcarbazepina
		Cloranfenicol, Ketoconazol

**- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs):**

**Omeprazol:**

El omeprazol administrado en forma conjunta con clopidogrel reduce a la mitad el efecto antiagregante de este último al bloquear la formación de su metabolito activo. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúen como antagonistas de los receptores H2 (ej. ranitidina, famotidina o nizatidina) o sales y bases neutralizantes por su efecto buffer.

  
Dra. Estela Ferrreira  
Apoderada



  
Leonardo Slligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

8107



BALIARDA S.A.

En un estudio clínico cruzado se administró a 72 sujetos sanos clopidogrel solo (300 mg dosis de ataque, seguido de 75 mg por día) y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición del metabolito activo de clopidogrel se redujo entre el 46 % (Día 1) y el 42% (día5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron en forma conjunta. El promedio de inhibición de la agregación plaquetaria con el tratamiento conjunto disminuyó entre el 47% (Día 1) y el 30 % (día 5). En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos del día no previene su interacción.

Pantoprazol:

En un estudio clínico empleando clopidogrel (300 mg como dosis de ataque, seguido de 75 mg por día) y pantoprazol (80 mg /día) - un IBP con menor actividad inhibitoria de CYP2C19 que omeprazol - durante 5 días, el tratamiento conjunto mostró reducciones en la concentración plasmática del metabolito activo y en el grado de inhibición plaquetaria (15% (día 1) y 11% (día 5) con respecto a la administración de clopidogrel solo, aunque las mismas fueron inferiores a las observadas con Omeprazol.

*- Aspirina:*

La aspirina no modifica la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP; clopidogrel potencia el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por clopidogrel. No se ha establecido la seguridad de la administración crónica concomitante de aspirina y clopidogrel.

*- Heparina:*

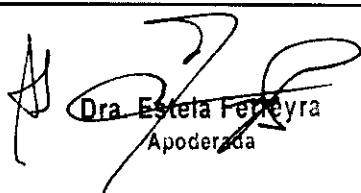
En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración conjunta de clopidogrel y heparina no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. No obstante, no habiéndose establecido la seguridad de esta combinación, la administración concomitante debe realizarse con precaución.

*- Antiinflamatorios no esteroides (AINES):*

La administración conjunta de clopidogrel y AINEs incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, deberá realizarse con precaución.

*- Warfarina (Sustrato CYP2C9):*

A pesar de que la administración de 75 mg por día de clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) o el RIN en pacientes con tratamiento prolongado con warfarina, la

  
Dra. Estela Fernández  
Apoderada



  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

8107



BALIARDA S.A.

coadministración con clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragias a causa de efectos sobre la hemostasis independientes de CYP2C9.

*Otros tratamientos concomitantes:*

No se han evidenciado interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas tras la administración concomitante de clopidogrel y atenolol, nifedipina, o ambos (atenolol y nifedipina). Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la coadministración de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

No se observaron modificaciones en la farmacocinética de digoxina o teofilina debidos a la coadministración de clopidogrel.

Los antiácidos no modifican la absorción de clopidogrel.

Estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos, tales como fenitoína, tamoxifeno, torasemida, fluvastatina, tolbutamida y muchos AINES, que son metabolizados por el citocromo P 450 2C9.

Además de los estudios sobre interacciones específicas antes citados los pacientes que ingresaron a ensayos clínicos con Clopidogrel recibían una variedad de medicaciones concomitantes que incluyeron diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas cálcicos, drogas hipocolesterolemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos, agentes antiepilépticos y tratamiento hormonal de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Reacciones adversas serias:

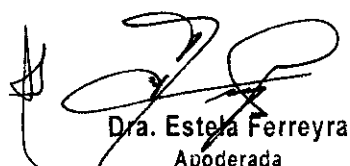
- Sangrado (Ver Precauciones)
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (Ver Advertencias)

*Reacciones adversas en estudios clínicos:*

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 54.000 pacientes, incluyendo más de 21.000 pacientes tratados por 1 año o más. A continuación se mencionan las reacciones adversas clínicamente importantes observadas en ensayos donde se compara clopidogrel más aspirina versus placebo más aspirina y ensayos comparativos entre clopidogrel y aspirina solos.

*- Sangrado*

En el estudio CURE, la administración conjunta de clopidogrel con aspirina estuvo asociada a un mayor incremento de sangrado (principalmente gastrointestinal y en los sitios de punción) en comparación con placebo más aspirina. La incidencia de hemorragia intracraneana (0.1%) y de

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



  
Leonardo Siligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478

hemorragias fatales (0.2%) fue similar en ambos grupos. Otros eventos de sangrado reportados con mayor frecuencia en el grupo tratado con clopidogrel fueron epistaxis, hematuria y equimosis.

El 92% de los pacientes en este estudio recibieron heparina o heparina de bajo peso molecular y el índice de sangrado en estos pacientes fue similar al resultado global.

En el estudio COMMIT los índices de sangrado fueron similares en los grupos tratados con clopidogrel y placebo (ambos grupos de tratamiento recibieron aspirina)

En el estudio CAPRIE la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 2,0 % en los pacientes tratados con clopidogrel, requiriendo hospitalización un 0,7 %. En pacientes que recibieron aspirina, los porcentajes respectivos fueron del 2,7 % y 1,1 %. La incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,4% para clopidogrel comparado con el 0,5% para aspirina.

Otros efectos hemorrágicos reportados más frecuentemente en el grupo tratado con clopidogrel fueron: epistaxis y hematoma. Asimismo se reportó prurito con mayor frecuencia en el grupo clopidogrel.

*Reacciones adversas post-comercialización:*

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

- *Trastornos del sistema linfático o sanguíneo:* agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

- *Trastornos digestivos:* hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace fatal, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

- *Trastornos generales:* fiebre, hemorragia de la herida quirúrgica.

- *Trastornos hepatobiliares:* falla hepática aguda, hepatitis (no infecciosa), resultados anormales en las pruebas de función hepática.

- *Trastornos del sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* hemorragia musculoesquelética, mialgia, artralgia, artritis.

- *Trastornos del sistema nervioso:* trastornos del sabor, hemorragia intracraneal fatal.

- *Trastorno oculares:* sangrado ocular (conjuntival, ocular, retinal).

- *Trastornos psiquiátricos:* confusión, alucinaciones.

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemorragia del tracto respiratorio.

- *Trastornos urinarios y renales:* glomerulopatía, niveles de creatinina incrementados.

  
Dra. Estela Ferrer  
Analista



Leonardo Silgardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478



8107



BALIARDA S.A.



- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*: rash maculopapular o eritematoso, urticaria, dermatitis bullosa, eczema, epidermolisis tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, hemorragias cutáneas, liquen plano.

- *Trastornos vasculares*: vasculitis, hipotensión.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

Una única dosis oral de clopidogrel de 1500 ó 2000 mg/kg fue letal para ratones y ratas, siendo la dosis letal para monos de 3000 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos (en monos), postración, dificultad respiratoria, y hemorragia gastrointestinal en todas las especies.

Se ha comunicado un solo caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años quien tomó una dosis única de 1050 mg de clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se produjeron efectos adversos asociados. No se aplicó tratamiento específico y la paciente se recuperó sin secuelas.

No se observaron reacciones adversas tras la administración oral única de 600 mg de clopidogrel a individuos sanos (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg). El tiempo de sangría aumentó en un factor de 1,7 similar al observado con dosis terapéuticas de 75 mg/día.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, puede ser adecuado realizar una transfusión de plaquetas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

#### **PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 10, 14, 20, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50282

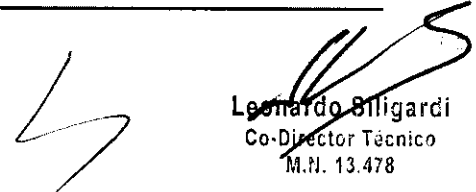
Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

*Ultima revisión: ... / .../...*

  
Dra. Estela Ferré  
Apoderada

  
Leonardo Biligardi  
Co-Director Técnico  
M.N. 13.478