

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

อเลคอล์เซเซ็ม 🕯 1 4 2 7

# BUENOS AIRES, 2 2 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019836-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TAURO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL TAURO / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado Nº 55.224

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

#4



Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Bradanión Contrata

Regulación e Institutos A.N.M.A.7. DISPOSICION Nº 17 4 2 7

Que a fojas 121 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 CLOPIDOGREL TAURO / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado Nº 55.224 y Disposición Nº 5352/09, propiedad de la firma TAURO S.A., cuyos textos constan de fojas 81 a 90, 91 a 100 y 101 a 120.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5352/09 los prospectos autorizados por las fojas 81 a 90 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

17



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M. A.7.

disposition no 1427

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.224 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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 1-0047-0000-019836-10-0

DISPOSICION No

js

1427

Dr. OTTO A. ORSINGHER SUB-INTERVENTOR



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

Nombre comercial / Genérico/s: CLOPIDOGREL TAURO / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg.- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5352/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-000460-08-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA			MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.		de	Disposición 	Prospectos de fs. 81 a 90, 91 a 100 y 101 a 120, corresponde desglosar de fs. 81 a 90

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



Ministerio de Salud

Secretaria de Políticas.

Regulación e Institutos

A.N.M. A.7.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TAURO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.224 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días......,del mes de... 2 2 FEB 2011 de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-019836-10-0

DISPOSICIÓN Nº

js

1427

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





### **PROYECTO DE PROSPECTO:**

### CLOPIDOGREL TAURO CLOPIDOGREL 75 mg Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta	Industria Argentina	
Composición:		
Cada comprimido recubierto de 75 mg contiene:		
Clopidogrel (como hidrógeno sulfato 97.85 mg)	75.00 mg	
Talco	20.00 mg	
Celulosa microcristalina PH 200 c.s.p.	350.00 mg	
Almidón glicolato de sodio	8.00 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa 15 cp	5.25 mg	
Dióxido de titanio	2.50 mg	
Talco	1.75 mg	
Polietilenglicol 6000	1.00 mg	

### Acción Terapéutica:

Antitrombótico - Antiplaquetario.

### **Indicaciones:**

El clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario aqudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

### Acción Farmacológica:

El clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario y en forma subsiguiente la activación, mediada por ADP, del complejo glicoprotéico GPIIb/IIIa, inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria. La biotransformación del clopidogrel es una condición necesaria para la inhibición de la agregación plaquetaria, aunque no se ha aislado, hasta el momento, un metabolito activo responsable de la actividad de la droga. La droga inhibe además la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas además de ADP, al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. No inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

La unión del clopidogrel al receptor plaquetario de ADP es irreversible; por lo tanto, las plaquetas expuestas a estas drogas quedan afectadas permanentemente.

Luego de su administración oral en dosis únicas se observa una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria a las dos horas. La inhibición alcanza un nivel estable entre el tercero y séptimo día de administración. En condiciones estables el nivel promedio de inhibición con una dosis de 75 mg de clopidogrel es del 40 al 60%. Una vez interrumpido el tratamiento, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría retornan a niveles basales en aproximadamente 5 días.

kaboracorios Tauro S.A. Fann, Properto P. García Director Tecnico M.N. 8215





### Farmacocinética:

Después de su administración oral en dosis repetidas de 75 mg, las concentraciones plasmáticas del compuesto original son muy bajas y por lo general se encuentran por debajo del límite de medición después de dos horas de administración de la dosis. El metabolismo es principalmente hepático. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, que tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria. Representa un 85% de los compuestos circulantes en el plasma relacionados con la droga. Aproximadamente el 50% de la droga se elimina por vía urinaria y un 46% por heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito es de 8 hs. La administración de clopidogrel con las comidas no altera en forma significativa la biodisponibilidad de la droga. La absorción a nivel del tubo digestivo es rápida alcanzando su principal metabolito niveles pico en el plasma en aproximadamente I hora posterior a su administración. La farmacocinética de dicho metabolito es lineal dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de clopidogrel. El clopidogrel y su principal metabolito circulante se une en forma reversible in vitro a las proteínas del plasma humano (98 y 94% respectivamente). La droga se hidroliza rápidamente en su derivado ácido carboxílico, observándose en el plasma y en la orina la forma glucurónida de dicho derivado.En ancianos las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas que en voluntarios sanos jóvenes. Estas diferencias no se asociaron a distinta actividad sobre la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min) los niveles plasmáticos del principal metabolito fueron inferiores cuando se comparó con sujetos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue un 25% inferior de la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel por día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En un pequeño estudio que comparó hombres y mujeres, se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación del tiempo de sangría. En un gran estudio clínico controlado que comparó clopidogrel vs aspirina (CAPRIE) la incidencia de elementos críticos, efectos adversos y parámetros de laboratorios anormales, fue similar en hombres y mujeres.

#### Farmacogenética:

El citocromo CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19. Variaciones genéticas de otras enzimas del citocromo CYP450 podrián afectar también la formación del metabolito activo del clopidogrel. El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y\*8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Los pacientes metabolizadores lentos poseen dos alelos sin función entre los descriptos arriba. Existen pruebas disponibles para determinar el genotipo del CYP2C19 de los pacientes.

Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

Laboratorios Dáuro S.A. Fario. Roberto P. García Director Técnico M.N. 937.6





### Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19

	Blancos	Negros	Chinos
	(n=1356)	(n=966)	(n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1 Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	74	66	38
	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

Un estudio cruzado realizado sobre 40 pacientes sanos, 10 en cada grupo de metabolizadotes respecto al CYP219, evaluó la farmacocinética y respuesta antiplaquetaria empleando 300 mg seguido de 75 mg por día y 600 mg seguido de 150 mg por día, cada uno por un total de 5 días. Se observó una menor exposición al metabolito activo y disminución de la actividad antiagregante en aquellos pacientes metabolizadores lentos en comparación con los otros grupos. Los metabolizadores lentos con régimen de 600 mg/ 150 mg mostraron una mayor exposición al metabolito activo y respuesta antiagregante que aquellos en regimenes de 300 mg / 75 mg. No ha sido establecido mediante ensayos clínicos un régimen apropiado de dosificación en esta población.

### Farmacocinética del metabolito activo y respuesta antiplaquetaria en función del metabolismo CYP2C19

	Dosis	Ultrarápido (n=10)	Extensivo (n=10)	Intermedio (n=10)	Lento (n=10)
Cmax (ng/mL)	300 mg (24 h) 600 mg (24 h) 75 mg (Día 5)	24 (10) 36 (13) 12 (6)	32 (21) 44 (27) 13 (7)	23 (11) 39 (23) 12 (5)	11 (4) 17 (6) 4 (1)
	150 mg (Día 5)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IAP (%)*	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-IRP (%) †	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	78 (12)	91 (12)

Paria. Roberto P. García Director Técnico M.N. 9316





## Farmacocinética del metabolito activo y respuesta antiplaquetaria en función del metabolismo CYP2C19

Dosis	Ultrarápido (n=10)	Extensivo (n=10)	Intermedio (n=10)	Lento (n=10)
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 promedio

- \* Inhibición de la agregación plaquetaria con 5mcM ADP, un valor mayor indica mayor inhibición de la agregación plaquetaria.
- $\pm$  Vasodilatador- estimula fosfoproteína indice de reactividad plaquetaria; un valor menor indica mayor inhibición de la agregación plaquetaria.

Algunos estudios publicados sugieren que los metabolizadores intermedios presentan una menor exposición al metabolito activo y disminución del efecto antiplaquetaria. La relación entre el genotipo CYP2C19 y el tratamiento con Clopidogrel fue evaluado en análisis retrospectivos en el estudio CHARISMA (n=2428) y TRITON-TIMI 38 (n=1477), y en varios estudios cohorte publicados. En TRITON-TIMI 38 y la mayoria de los estudios cohorte, la combinación del grupo de pacientes con metabolismo intermedio y lento presenta un mayor índice de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio y ataque cardíaco) o trombosis en el stent comparado con los metabolizadotes extensivos. En CHARISMA y un estudio cohorte, la tasa de incremento de eventos se observo sólo en los metabolizadores lentos.

### Posología - Modo de Administración:

Adultos y pacientes de edad avanzada: La dosis recomendada de clopidogrel es 75 mg una vez al día con las comidas o alejados de ellas.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el

Laboratorios Tauro S.A. Farm. Roberto P. García Director Técnico M.N. 93.16





tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas.

Metabolizadores lentos mediante CYP2C19:

La metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores lentos

Uso concomitante de Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

El omeprazol, inhibidor moderado del CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de clopidogrel. Evitar el uso concomitante o antes de 12 horas con clopidogrel. Considerar el uso de otro agente reductor de ácido con menos capacidad inhibitoria del CYP2C19. El empleo de regimenes con mayores dosis de clopidogrel concomitantemente con omeprazol incrementa la respuesta antiplaquetaria. No se ha determinado la pauta posológica apropiada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o insuficientes renales.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo tales como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

### **Advertencias:**

**Disminución de la actividad antiplaquetaria debido a daño de la función del CYP2C19:** El clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria por clopidogrel se efectúa mediante su metabolito activo. La metabolización de clopidogrel a su metabolito activo puede ser afectada por variaciones genéticas en el CYP2C19 (ver Cuadro de advertencia) y por el uso concomitante de medicación que interfiere con el citocromo CYP2C19. Evitar el uso concomitante de clopidogrel e inhibidores moderados o fuertes del CYP2C19. Ha sido demostrado que el omeprazol, un inhibidor moderado del CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de clopidogrel al administrarlo concomitantemente o con 12 horas de diferencia. Considerar el uso de otro agente reductor de ácido con menor actividad inhibitoria sobre el CYP2C19. El pantoprazol, inhibidor débil de CYP2C19, presenta menor efecto sobre la actividad farmacológica de clopidogrel comparativamente con el omeprazol.

### ADVERTENCIA: EFECTIVIDAD DISMINUIDA EN METABOLIZADORES POBRES

La efectividad de clopidogrel es dependiente de su transformación a un metabolito activo a través del sistema de citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19 (ver Advertencias). Clopidogrel Tauro utilizado en las dosis recomendadas en pacientes metabolizadores lentos respecto del CYP2C19 produce menor cantidad de metabolito y presenta menor efecto sobre la función plaquetaria.

Los pacientes metabolizadores lentos con Síndrome coronario agudo o aquellos que atraviesan una intervención coronaria percutánea y son tratados con Clopidogrel Tauro en las dosis recomendadas, presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares que aquellos pacientes con función normal del CYP2C19. Existen pruebas disponibles para la identificación del genotipo del citocromo CYP2C19; estas pruebas pueden emplearse como ayuda para la determinación de la estrategia terapéutica a seguir (ver Farmacogenética). En pacientes metabolizadores lentos respecto al CYP2C19 otras alternativas o estrategias

terapéuticas deben ser consideradas (ver Posología).

Laboratorios Teuro S.A.
Farin. Roberto D. García
Director Técnico
M.N. 9215





### **Precauciones:**

Generales: Debe usarse con precaución en pacientes con aumento del riesgo de sangrado debido a trauma, cirugía u otras condiciones patológicas. Ante una cirugía programada se recomienda suspender la administración del producto con 7 días de anticipación.

Debe usarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con riesgo de sangrado (ej.: úlceras gastroduodenales). Drogas como la aspirina y otros AINEs deben usarse con precaución en pacientes previamente tratados con clopidogrel. También debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, si bien la experiencia con dichos pacientes es limitada.

Embarazo: En estudios animales sobre reproducción no se evidenció disminución de la fertilidad, ni toxicidad fetal debido al clopidogrel. Sin embargo no hay estudios adecuados ni bien controlados en humanos. Por lo tanto, el clopidogrel debe utilizarse durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: Estudios en animales demostraron eliminación de clopidogrel y sus metabolitos en leche materna. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Se recomienda por lo tanto tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, tomando en cuenta la importancia de la misma para la madre que amamanta. Uso pediátrico: La seguridad y eficacia en la población pediátrica no ha sido establecida.

### Interacciones medicamentosas:

Acido acetilsalicílico (AAS): El AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y AAS, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año.

Heparina: En voluntarios sanos tratados con clopidogrel, no se necesitó modificar la dosis de heparina ni se alteró el efecto anticoagulante de la misma. La administración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Sin embargo la seguridad de esta combinación no ha sido establecida, por lo que se recomienda precaución para el uso simultáneo de ambas drogas.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE): En voluntarios sanos que recibían naproxeno la administración de clopidogrel se asoció a una mayor pérdida de sangre oculta gastrointestinal. La administración simultánea de estas drogas y de clopidogrel debe realizarse con precaución.

Warfarina (sustrato de CYP2C9): La administración de clopidogrel 75 mg/día no modifica la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o el RIN en pacientes con tratamiento prolongado con warfarina, sin embargo la coadministración de clopidogrel y warfarina incrementa el riesgo de sangrados mediante efectos independientes sobre la hemostasia.

Otros tratamientos concomitantes: Clopidogrel no mostró interacciones farmacodinámicas significativas cuando se administró junto a atenolol, nifedipina o ambos a la vez. Tampoco se observaron modificaciones en la farmacodinamia de clopidogrel producidas por la administración conjunta con fenobarbital, cimetidina o estrógenos. La farmacocinética de digoxina y teofilina no fue modificada por la administración de clopidogrel. Inhibidores del CYP2C19:

Debido a que el clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el citocromo CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima, den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19. Entre los medicamentos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina,

Laboratorios Fauro S.A.

M.N. 9316





fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol.
Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):

En un ensayo clínico cruzado de clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido de 75 mg/día) sólo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó un 45% (Día 1) y un 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) con 5µM de ADP disminuyó un 39% (24 horas) y un 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro ensayo se observó que la administración de clopidogrel y omeprazol con 12 horas de diferencia no previno su interacción que probablemente se llevó a cabo por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. En ensayos clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. No existen datos concluyentes sobre la interacción farmacodinámica de clopidogrel y otros IBPs. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel. Otros medicamentos:

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

### Reacciones adversas:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes que han participado en ensayos clínicos: de ellos más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable a AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE independientemente de la edad, sexo o raza. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia fue la reacción adversa mas frecuente notificada en ambos ensayos clínicos así como durante la experiencia post-comercialización en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

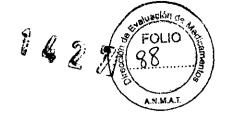
En el <u>estudio CAPRIE</u>, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de 1,4% para clopidogrel y de 1,6% para AAS.

En el estudio CURE, la incidencia de hemorragias graves para clopidogrel + AAS fue dependiente de la dosisdeAAS (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), al igual que en el caso de administración de placebo + AAS (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). El riesgo de hemorragia (con riesgo para la vida, mayor, menor, otra) disminuyó a medida que avanzó el ensayo 0-1 mes (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 meses (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2% placebo 1,5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). No se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel + AAS y del 6,3% para placebo + AAS.

#

Carm. Roberto P. García Director Técnico M.N. 9316





En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel + AAS (17,4%) vs. grupo placebo + AAS (12,9%). La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos, clopidrogel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% versus 0,5% en los grupos, clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ( $\geq 1/100$  a < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a < 1/10.00); raras ( $\geq 1/10.000$  a < 1/10.00); muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocito- penia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocito- pénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocito- sis, trombocito- penia grave, granulocito- penia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos		. ,		Alucinacio- nes, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo.		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	



Parin. Reperto P. García Director Técnico M.N. 9316



1427

1	inspigu de	
/ ×	FOLIO	Tage 1
	89	) <b>§</b>
130		
	A.N.M.A.T.	

	T	<del></del>		
Trastornos	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia
vasculares	пешасина			de herida
				quirúrgica,
		* .		vasculitis,
	<del>                                     </del>			hipotensión.
				Hemorragia del tracto
				respiratorio
Trastornos				(hemoptisis,
respiratorios,	Epistaxis			hemorragia
torácicos y mediastínicos				pulmonar),
mediastinicus				broncoespas-
				mo,
				pneumonitis
				intersticial.
				Hemorragia
				gastrointesti- nal y
		Úlcera	,	retroperito-
	Hemorragia	gástrica y		neal que
	gastrointestin	úlcera		puede
Trastornos	al, diarrea,	duodenal, gastritis,	Hemorragia retroperito-	producir la
gastrointestinales	dolor	vómitos,	neal	muerte,
	abdominal,	náuseas,	licai	pancreatitis,
	dispepsia	estreñimien-		colitis
		to, flatulencia		(incluyendo
				colitis ulcerosa o
				linfocítica),
				estomatitis.
				Insuficiencia
		-		hepática
				aguda,
Trastornos				hepatitis,
hepatobiliares				resultados
		i		anormales en las pruebas
				de la función
		1 N .		hepática.
				Hemorragia
Trastornos				músculo-
musculoesquelé-				esquelética
ticos y del tejido				(hemartro-
conjuntivo		:		sis), artritis,
				artralgia,
				mialgia Glomerulone-
Trastornos renales				fritis,
y urinarios		Hematuria		aumento de
,				la creatinina
				sérica
Trastornos	Sangrado en			Fiebre
generales y	el lugar de			
alteraciones en el	inyección.			]



Paria. Rogerto F. García Director Técnico M.N. 9316



lugar de administración		
Exploraciones complementarias	Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.	

### Sobredosificación:

En el estudio CAPRIE, se informó un caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años ingirió una dosis de 1.050 mg (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se registraron efectos adversos asociados, no se instituyó tratamiento especial y la paciente se recobró sin secuelas.

En voluntarios sanos que recibieron una dosis de 600 mg de clopidogrel, no se informó sobre la aparición de efectos adversos. El tiempo de sangría se prolongó en un factor de 1,7, similar al que se observa con la dosis terapéutica de 75 mg/día de clopidogrel.

La dosis letal para ratones y ratas fue de 1.500 a 2.000 mg/kg y para monos fue de 3.000 mg/kg.

Desde el punto de vista biológico, en caso de ser necesario, una reversión rápida de los efectos farmacológicos de clopidogrel, puede estar indicada la transfusión de plaquetas. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano para efectuar los tratamientos específicos, o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 y 4658 - 7777.

### **Presentaciones:**

Envases conteniendo 10, 15, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

## ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Farm. Roberto P. García Elaborado por: LABORATORIO TAURO S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta industrial y Administración: JUAN AGUSTÍN GARCÍA 5420 - C1407FXR. - C.A.B.A-

Argentina.

Teléfono: 4567-9447

Fax: 4639-0938

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 55.224

Últíma revisión....

Laboratorios yauno — A. Farin. Roberto P. Garran Director V. Garran M.N. 9578-0