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

DISPOSICIÓN Nº 1868

BUENOS AIRES, 29 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002868-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada COPLAVIX 75/100 / CLOPIDOGREL - ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 75 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.967.

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.

Que a fojas 100 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 COPLAVIX 75/100 / CLOPIDOGREL – ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 75 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 55.967 y Disposición Nº 7995/10, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 55, 57 a 76 y 78 a 97.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7995/10 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 55, 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 Nº 55.967 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002868-12-9

DISPOSICIÓN Nº 1868

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1..8..6...8. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.967 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: COPLAVIX 75/100 / CLOPIDOGREL – ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 75 mg – 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7995/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010902-10-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 7995/10.-	Prospectos de fs. 36 a 55, 57 a 76 y 78 a 97, corresponde desglosar de fs. 36 a 55.-

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

SANOFI

1868

CoPLAVIX® 75/100
CLOPIDOGREL - ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 75/100mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA **Industria Francesa**

FORMULA
Cada comprimido recubierto contiene:
Clopidogrel (como sulfato hidrogenado): 75 mg.
Ácido acetilsalicílico (AAS): 100 mg.
Excipientes:
Almidón de maíz 11,111mg; Manitol 68,925 mg; Macrogol 6000: 34 mg; Celulosa microcristalina 144,764 mg; Hidroxipropilcelulosa poco sustituida 19,567 mg; Aceite de ricino hidrogenado 3,3 mg; Ácido esteárico 1,161 mg; Anhídrido silícico coloidal 0,631 mg; Opadry rosa 32K24375 (lactosa monohidrato; hipromelosa; dióxido de titanio; triacetina; óxido de hierro rojo) 20 mg; Cera carnauba trazas
NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la agregación plaquetaria.
Código ATC: B01AC30

INDICACIONES
CoPlavix® está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). CoPlavix® es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:
- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción Farmacológica
Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.
Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.
La administración de dosis repetidas de clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Daniel E. Cirnigliaro
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.
El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la prostaglandina ciclooxigenasa y además inhibe la generación de tromboxano A2, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto dura durante la vida de las plaquetas.
Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas cuando se administran concomitantemente. En un estudio en el que se administró una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o los 30 minutos posteriores a una aspirina de liberación inmediata (81 mg), se observó una disminución del efecto de la aspirina sobre la formación de tromboxano o sobre la agregación plaquetaria. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno.
Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel más AAS en 3 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 61900 pacientes: en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel más aspirina frente a AAS, ambos tratamientos se administraban en combinación con otros tratamientos estándar.
El ensayo CURE incluyó 12562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacos elevados o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día n=6259) más AAS (75-325 mg una vez al día) o AAS sólo (n=6303), (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel más AAS y AAS sólo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.
El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo de clopidogrel más AAS y de 719 (11,4%) en el grupo de AAS, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20% (IC 95% de 10-28%; p=0,00009) para el grupo de clopidogrel más AAS [RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) *con o sin stent* y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)]. Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: -26,9; 26,7); 6% (IC: -33,5; 34,3) y 14% (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel más AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (Léase *Advertencias*).
La utilización de clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR=43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR=18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).
El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1035 (16,5%) en el grupo de clopidogrel más AAS y de 1187 (18,8%) en el grupo de AAS, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%, p=0,0005) para el grupo de clopidogrel más AAS. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo de clopidogrel más AAS y 363 (5,8%) en el grupo de AAS]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.
Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

análisis post-hoc realizado en 2172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.
Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados: CLARITY y COMMIT.
El ensayo CLARITY incluyó 3491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1752) más AAS o AAS solo (n=1739), (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes ≥65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.
El 15,0% de los pacientes en el grupo de clopidogrel más AAS y el 21,7% en el grupo tratado con AAS solo alcanzaron la variable principal lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%; p<0,001), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo los de edad y raza, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.
El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22961) más AAS (162mg/día), o AAS solo (162 mg/día) (n=22891) durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥60 años (26% ≥70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.
Clopidogrel más AAS redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% (p=0,029), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% (p=0,002) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.
Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con CoPlavix® en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la aterosclerosis coronaria (Léase *Posología/Dosificación - Modo de administración).*

Farmacocinética

- ***Clopidogrel***

Absorción
Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.
Distribución

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

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

SANOFI

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por estearasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromo P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con 14C en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

Farmacogenética

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan clopidogrel. 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 *in vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19. 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 caucásicos 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. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

Frecuencia del genotipo y fenotipo del CYP2C19

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

Hasta la fecha, el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores lentos e intermedios disminuye la Cmax y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y lentos en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516;Collet, Sibbing, Giusti), los

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Corrincione
Farmacéutico - M.N. 14.004
Co-Director Técnico

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

pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y lento combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observo sólo en los metabolizadores lentos.
Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.
Puede haber variables genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito activo de clopidogrel.

Poblaciones especiales
La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.
Insuficiencia renal
Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.
Insuficiencia hepática
Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.
Raza
La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varían en función de la raza/etnia (Léase *farmacogenética*). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

- ***Ácido acetilsalicílico (AAS):***

Absorción
Tras la absorción, el AAS en CoPlavix® es hidrolizado a ácido salicílico con picos de niveles plasmáticos a la hora de la dosificación, tales niveles plasmáticos de AAS son esencialmente indetectables después de 1,5 -3 horas de la dosificación.
Distribución:
El AAS se une débilmente a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es bajo (10 l). Su metabolito, ácido salicílico se une fuertemente a proteínas plasmáticas pero su unión es dependiente de la concentración (no lineal). A concentraciones bajas (<100 microgramos/ml), aproximadamente el 90% del ácido salicílico se une a albúmina. El ácido salicílico se distribuye ampliamente por todos los tejidos y fluidos del organismo, incluido sistema nervioso central, leche materna y tejido fetal.
Metabolismo y Eliminación:
El AAS en CoPlavix® se hidroliza rápidamente en plasma a ácido salicílico, con una vida media de 0,3 – 0,4 horas para dosis de AAS de 75 a 100 mg. El ácido salicílico se conjuga principalmente en el hígado a la forma ácido salicilúrico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acil y un número de metabolitos menores. El Ácido salicílico en CoPlavix® tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas. El metabolismo del salicilato es saturable y el aclaramiento total disminuye a concentraciones séricas elevadas debido a la limitada disponibilidad del hígado a formas ácido salicilúrico y glucurónido fenólico. Después de dosis tóxicas (10-20 mg), la vida media plasmática puede incrementarse a 20 horas. A dosis altas de AAS, la eliminación del ácido salicílico sigue una cinéticas de orden cero (es decir, el ritmo de eliminación es constante en relación con la concentración plasmática), con una vida media aparente de 6 horas o mayor. La excreción renal de la sustancia activa inalterada depende del pH urinario. Si el pH urinario es superior a 6,5, el aclaramiento renal del salicilato libre aumenta de <5 % a >80%. Después de dosis terapéuticas,

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

aproximadamente el 10% se encuentra excretado en orina como ácido salicílico, 75% como ácido salicilúrico, 10% fenólico y 5% acil-glucurónidos de ácido salicílico.
Basado en la farmacocinética y las características metabólicas de ambos compuestos, las interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas son improbables.

Datos preclínicos sobre seguridad
Clopidogrel: Durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que conducían a un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis empleada en humanos de 75 mg/día y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicos hepáticos. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicos hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.
A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).
No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).
Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.
Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y que no posee efecto teratógeno en la rata ni en el conejo. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radiactivamente, han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).
Ácido salicílico: estudios a dosis únicas han mostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado que niveles superiores a 200 mg/kg/día son bien tolerados en ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a la alta sensibilidad de los canes a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han encontrado eventos genotóxicos o clastogénicos con AAS. Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos formales con AAS, ha demostrado que no es un promotor de tumores.
Datos de toxicidad en reproducción muestran que el AAS es teratogénico en varios animales de laboratorio.
La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado un incremento de pérdida pre- y post- implantacional y mortalidad embrio-fetal. Además se ha notificado un incremento de la incidencia de varias malformaciones incluyendo cardiovasculares en animales que tomaron un inhibidor de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Adultos y pacientes de edad avanzada
CoPlavix® se debe administrar como dosis única de 75mg/100mg.
CoPlavix® se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado.
- *En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST* (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): La duración óptima del tratamiento no se ha establecido.
- *En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST*: El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas (Léase *Acción Farmacológica*). En pacientes mayores de 75 años la terapia debe iniciarse sin dosis de carga de clopidogrel. Si se suspende el uso de CoPlavix®, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.

Si se olvida una dosis:
- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Dirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

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

SANOFI

- Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben doblar la dosis.

Farmacogenética
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 (Léase *Farmacocinética*).

Población pediátrica
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de CoPlavix® en esta población.
Insuficiencia renal
CoPlavix® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (Léase *Contraindicaciones*).
La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Léase *Advertencias y Precauciones*). Por tanto CoPlavix® se debe usar con precaución en estos pacientes.
Insuficiencia hepática
CoPlavix® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Léase *Contraindicaciones*).
La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (Léase *Advertencias y Precauciones*). Por tanto CoPlavix® se debe usar con precaución en estos pacientes.

Forma de administración
Puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES
Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, CoPlavix® está contraindicado en caso de:
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en:
- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en pacientes con síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales.
- Insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (Léase *Embarazo*)
- Niños menores de 18 años de edad debido al muy raro síndrome de Reye, que se encuentra asociado con AAS. La seguridad y eficacia de clopidogrel no han sido establecidas en esta población.

ADVERTENCIAS
Hemorragias y alteraciones hematológicas
Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (Léase *Reacciones Adversas*). Al tratarse de un fármaco con dos agentes antiagregantes, CoPlavix® se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con otros AINEs incluidos los inhibidores de la Cox-2, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o trombolíticos. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

cirugía. No se recomienda la administración de CoPlavix® junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de la hemorragia (Léase *Interacciones*).
Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando CoPlavix®. Cuando se considere de elección una intervención quirúrgica, se debe revisar la necesidad de una terapia antiagregante con dos agentes y considerar el uso de un solo agente antiagregante. Si los pacientes deben interrumpir temporalmente la terapia antiagregante, la administración de CoPlavix® se debe suspender 7 días antes de la intervención.
CoPlavix® prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).
Se debe advertir también a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con CoPlavix®, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)
Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis

Ataque isquémico transitorio reciente o ictus
En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o ictus con alto riesgo de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha mostrado un incremento de hemorragias mayores. Por lo tanto dicha asociación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)
Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal (Léase *Farmacocinética*).
Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el 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 y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 (Léase *Interacciones* para la lista de inhibidores del CYP2C19, léase también *Farmacocinética*). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varia dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Gastrointestinal (GI)
CoPlavix® debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas menores del tracto GI superior, ya que estos pueden ser debidos a ulcera gástrica que puede dar lugar a hemorragia gástrica. Pueden aparecer efectos indeseables GI incluyendo dolor de estómago, ardor de estómago, nauseas, vómitos, y hemorragia GI. Aunque los síntomas GI menores de tracto superior como dispepsia son comunes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, los médicos deben estar alerta ante signos de ulceración y hemorragia, incluso en ausencia de los síntomas GI anteriores. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de efectos indeseables GI y qué pasos seguir si estos ocurrieran.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

1868

PRECAUCIONES

Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:

- En pacientes con historia de asma o episodios alérgicos ya que tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- En pacientes con gota debido a que dosis bajas de AAS incrementan las concentraciones de uratos.
- En niños menores de 18 años, existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye. El síndrome de Reye es un enfermedad muy rara que puede ser fatal.

CoPlavix® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de CoPlavix® y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (Léase *Advertencias*).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: CoPlavix® se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y AAS con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (Léase *Advertencias*).

Heparina: en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre CoPlavix® y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (Léase *Advertencias*).

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (Léase *Reacciones Adversas*). La seguridad de la administración concomitante de CoPlavix® con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (Léase *Advertencias)*.

AINEs: en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Por consiguiente, la administración concomitante de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la Cox-2, no está recomendada (Léase *Advertencias*).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran concomitantemente. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (Léase *Acción Farmacológica*).

Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel:

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

1868

PRECAUCIONES

Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:

- En pacientes con historia de asma o episodios alérgicos ya que tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- En pacientes con gota debido a que dosis bajas de AAS incrementan las concentraciones de uratos.
- En niños menores de 18 años, existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye. El síndrome de Reye es un enfermedad muy rara que puede ser fatal.

CoPlavix® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de CoPlavix® y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (Léase *Advertencias*).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: CoPlavix® se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y AAS con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (Léase *Advertencias*).

Heparina: en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre CoPlavix® y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (Léase *Advertencias*).

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (Léase *Reacciones Adversas*). La seguridad de la administración concomitante de CoPlavix® con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (Léase *Advertencias)*.

AINEs: en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Por consiguiente, la administración concomitante de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la Cox-2, no está recomendada (Léase *Advertencias*).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran concomitantemente. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (Léase *Acción Farmacológica*).

Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel:

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Daniel N. Giri
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

interacción es incierta. El uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (Léase *Advertencias* y *Farmacocinética)*.
Entre los fármacos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.
Si utilizará un inhibidor de la bomba de protones de forma concomitante con clopidogrel, considere usar uno con menor actividad inhibitoria de la CYP2C19, como el pantoprazol.
Inhibidores de la Bomba de Protones:
Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varia dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.
Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético (PK) y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipina o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.
Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.
Los 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, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Otros tratamientos concomitantes con AAS:
Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos y AAS:
***Uricosúricos*: (benzobromarona, probenecid, sulfinpirazona):** Se requiere precaución porque el AAS puede inhibir el efecto de agentes uricosúricos debido a la eliminación competitiva con el ácido úrico.
Metotrexato: Debido a la presencia de AAS, metotrexato usado a dosis mayores de 20mg /semana se debe utilizar con precaución junto con CoPlavix® ya que inhibe el aclaramiento renal del metotrexato lo que puede dar lugar a toxicidad medular.
***Otras interacciones con AAS*:** también se han notificado interacciones de los siguientes medicamentos con altas dosis (anti-inflamatorias) de AAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), acetazolamida, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), beta bloqueantes, diuréticos y agentes hipoglucemiantes orales.
***Otras interacciones con AAS y clopidogrel*:** más de 30.000 pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel más AAS con dosis de mantenimiento menores o igual a 325 mg y que recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, antagonistas del GPIIb/IIIa y terapia de reemplazo hormonal, sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.
Aparte de la información descrita anteriormente sobre interacciones farmacológicas específicas, no se han realizado estudios de interacción entre CoPlavix® y otros medicamentos administrados de forma habitual a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
No hay datos de fertilidad con CoPlavix®. En estudios realizados en animales clopidogrel no ha mostrado alteraciones en la fertilidad. No se sabe si el AAS puede alterar la fertilidad.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a CoPlavix® durante el embarazo. No se debe usar CoPlavix® durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clopidogrel/AAS.
Debido a la presencia de AAS, CoPlavix® está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.
Clopidogrel:
No existen datos adecuados del uso de clopidogrel en mujeres embarazadas. Estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva (Léase *Datos Preclínicos sobre seguridad*).
AAS:
Dosis bajas (hasta 100 mg/día):
Ensayos clínicos indican que dosis de hasta 100mg/día para uso únicamente en obstetricia que requieren monitorización especializada, parecen seguras.

Dosis de 100-500 mg/día:
No existe suficiente experiencia clínica sobre el uso de dosis entre 100 mg/día y 500 mg/día. Sin embargo, las recomendaciones descritas a continuación para la dosis de 500 mg/día también pueden aplicarse a este rango de dosis.

Dosis de 500 mg/día y mayores:
La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar adversamente al embarazo y/o desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto y malformaciones cardiacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado toxicidad reproductiva (Léase *Datos Preclínicos sobre seguridad*). Hasta la semana 24 de amenorrea (5° mes de embarazo), no se debe administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea claramente necesario. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada o usa ácido acetilsalicílico hasta la semana 24 de amenorrea (5° mes de embarazo) la dosis debe ser la más baja posible y la duración del tratamiento tan corto como sea posible.
Desde el principio del sexto mes de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían exponer:

- Al feto a:
  - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
  - disfunción renal, la cual podría progresar a fallo renal con oligohidramnios;
- A la madre y al neonato, al final del embarazo a:
  - posible aumento del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que podría ocurrir incluso a dosis muy bajas;
  - inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un parto prolongado o con retraso.

Lactancia
Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Se sabe que AAS se excreta en la leche materna en cantidades limitadas. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con CoPlavix®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de CoPlavix® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Trabajo de parto y alumbramiento: Léase *Embarazo.*

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Ciriacione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

Empleo en pediatría: No se recomienda el uso de CoPlavix® en esta población (Léase *Posología/Dosificación – Modo de Administración).*
Empleo en ancianos: Léase *Posología/Dosificación – Modo de Administración.*
Empleo en insuficiencias hepática y renal: Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con insuficiencias hepática o renal graves. La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y con insuficiencia hepática moderada (Léase *Farmacocinética; Posología/Dosificación – Modo de Administración; Contraindicaciones).*

REACCIONES ADVERSAS
La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 30.000 pacientes fueron tratados clopidogrel y AAS, y más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en cuatro importantes estudios, el estudio CAPRIE (un estudio que compara clopidogrel solo con AAS), y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan clopidogrel más AAS con AAS solo) se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue similar 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 más 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 estudio CAPRIE, 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 similar para clopidogrel (1,4%) y AAS (1,6%).
En el estudio CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más 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% para clopidogrel +AAS vs. 5,3% para placebo +ASA) . 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 más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS.
En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo con AAS sólo. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos (1,3% para clopidogrel +AAS vs. 1,1% para placebo +AAS).
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.
La incidencia de hemorragia fatal (0,8% para clopidogrel +AAS vs. 0,6% para placebo +AAS) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs. 0,7%, respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.
En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.
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 (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación de órganos del sistema las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (Léase: *Advertencias*), anemia aplásica,

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirigliano
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

				pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias a alimentos*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia*, gota* (Léase: *Advertencias*)
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastomos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	Pérdida auditiva* o tinitus*
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, úlcera gastro-duodenal/perforaciones*, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), síntomas del tracto gastrointestinal superior*como gastralgia (Léase: *Advertencias*), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática: elevación de enzimas hepáticas, daño hepático,

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

1868

SANOFI

				principalmente hepatocelular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupción eritematosa o maculopapular, urticaria, eczema, liquen plano
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal existente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico o tratamiento concomitante con diuréticos)*, glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección			Fiebre
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

*Frecuencia no conocida corresponde a la información reportada en la información publicada para AAS.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe información en relación a sobredosis por CoPlavix®.

Clopidogrel: La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

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

AAS: Los siguientes síntomas se asocian a intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, tinitus, confusión y síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos y dolor de estómago).

Con intoxicación severa, aparecen trastornos graves del equilibrio ácido-base. Hiperventilación inicial conduce a alcalosis respiratoria. Consecuentemente aparece acidosis respiratoria como resultado de un efecto supresor del centro respiratorio. Una acidosis metabólica también se produce debido a la presencia de salicilatos. Dado que en niños, lactantes y bebés se ha visto frecuentemente sólo en una etapa tardía de intoxicación, ellos normalmente ya han alcanzado el estado de acidosis.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Carnicione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

Los siguientes síntomas también puede aparecer: hipertermia y sudoración que conducen a deshidratación, inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. Depresión del sistema nervioso que puede llegar a coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es 25-30g. Una concentración de salicilatos en plasma alrededor de 300 mg/l (1.67 mmol/l) sugiere intoxicación.
Si se ingiere una dosis tóxica es necesario acudir al hospital. Con intoxicación moderada se puede intentar inducir al vómito, si esto falla, está indicado el lavado gástrico, después se administra carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Está indicada la alcalinización de la orina (250 mmol bicarbonato sódico durante 3 horas) mientras se monitoriza el pH de la orina. Hemodiálisis es el tratamiento preferente en caso de una intoxicación grave. Tratar otros signos de intoxicación sintomáticamente.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉANSE AL FINAL DEL PROSPECTO).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- -Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido de la Información para el paciente:
1. Qué es CoPlavix® y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar CoPlavix®.
3. Cómo tomar CoPlavix®.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de CoPlavix®.
6. Información adicional.

1. QUÉ ES COPLAVIX® Y PARA QUE SE UTILIZA
CoPlavix® contiene clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación en algunos tipos de vasos sanguíneos (llamados arterias), reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado aterotrombosis).
CoPlavix® se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las arterias endurecidas que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).
Se le ha prescrito CoPlavix® en lugar de dos medicamentos por separado, clopidogrel y AAS, para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos ya que usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como "angina inestable" o "ataque cardiaco" (infarto de miocardio). Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado.

2. ANTES DE TOMAR COPLAVIX®
NO tome CoPlavix®

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción Arenal
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

SANOFI

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) o a cualquiera de los demás componentes de CoPlavix®.
- Si es alérgico a otros productos denominados antiinflamatorios no esteroideos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o inflamación de músculos y articulaciones.
- Si padece una combinación de asma, goteo nasal (moqueo) y pólipos (un tipo de crecimiento de tejido en la nariz).
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.
- Si sufre una enfermedad grave de riñón.
- Si se encuentra en último trimestre del embarazo.

Tenga especial cuidado con CoPlavix®:
Antes de empezar el tratamiento con CoPlavix® informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:
- si tiene riesgo de sufrir una hemorragia porque: :
  - padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago)
  - padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
  - Ha sufrido una herida grave recientemente
  - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental)
  - Se va a someter a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón
- Si usted tiene antecedentes de asma o reacciones alérgicas
- Si tiene gota

Durante el tratamiento con CoPlavix®:
- Informe a su médico:
  - si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - si tiene dolores estomacales o abdominales o hemorragias en el estómago o intestino (heces rojas o negras)
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura trombótica trombocitopénica o PTT) que incluye fiebre y hematomas (moratones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia) (Léase sección 4 "*POSIBLES EFECTOS ADVERSOS*")
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto esta relacionado con el modo en que actúa el medicamento, ya que este previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si esta preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico (Léase *sección 4 "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS"*).
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.

Uso en niños
CoPlavix® no está pensado para ser administrado a niños ni adolescentes menores de 18 años. Existe una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico (AAS) y el Síndrome de Reye cuando se administran productos con AAS a niños o adolescentes con infección viral. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

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

SANOFI

Uso de otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente, otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Algunos medicamentos pueden influir en el uso de CoPlavix® o viceversa.
Debe informar expresamente a su médico si está tomando:
- anticoagulantes orales, medicamentos utilizados para reducir la coagulación sanguínea.
- AAS u otros antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol) para las molestias de estómago,
- metotrexato, un medicamentos utilizado para tratar una enfermedad de las articulaciones grave (artritis reumatoide) o enfermedad de la piel (psoriasis),
- probenecid, benzobromarona o sulfinpirazona, medicamentos utilizados para tratar la gota.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina, o cloramfenicol, medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas o por hongos,
- cimetidina, medicamento para tratar las molestias de estómago,
- fluoxetina, fluvoxamina o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión,
- carbamazepina o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina otro medicamento antiagregante.

Debe interrumpir otro tratamiento con clopidogrel mientras esté tomando CoPlavix®
Una dosis de AAS administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado de AAS en otras circunstancias debe consultarse con su médico o farmacéutico.

Toma de CoPlavix® con los alimentos y bebidas
CoPlavix® puede tomarse con y sin alimentos.

Embarazo y Lactancia
No tome CoPlavix® durante el tercer trimestre de embarazo.
Es preferible no tomar este medicamento durante el primer y segundo trimestres de embarazo.
Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar CoPlavix®. Si se queda embarazada mientras está tomando CoPlavix®, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar CoPlavix® durante el embarazo.
No debe amamantar a su hijo mientras utiliza este medicamento.
Si usted está en periodo de lactancia o planea amantar a su hijo, informe a su médico antes de tomar este medicamento.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:
CoPlavix® no debería afectar su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los componentes de CoPlavix®
CoPlavix® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p. ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.
CoPlavix® también contiene aceite de ricino hidrogenado por lo que puede producir molestias de estómago y diarrea.

3 - CÓMO TOMAR COPLAVIX®
Siga exactamente las instrucciones de administración de CoPlavix® indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.
La dosis normal es de un comprimido de CoPlavix® al día, administrado por vía oral, con un vaso de agua con o sin alimentos.
Debe tomar su medicamento a la misma hora cada día.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico
Co-Director Técnico

SANOFI

Dependiendo de su situación, su médico determinará el tiempo que usted necesita tomar CoPlavix®. Si usted ha sufrido un ataque cardiaco, este debe prescribirse durante al menos cuatro semanas. De todas formas deberá tomarlo durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

Si toma más CoPlavix® del que debiera:
Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, llevando el envase del medicamento que se ha tomado o llamar al *Centro de Información Toxicológica (datos de contacto al final del texto)*, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia.

Si olvidó tomar CoPlavix®:
Si olvida tomarse una dosis de CoPlavix®, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido inmediatamente y el siguiente a la hora habitual.
Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con CoPlavix®
No interrumpa su tratamiento a menos que se lo indique su médico. Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.
Si su médico le ha dicho que interrumpa su tratamiento temporalmente, pregúntele cuando comenzarlo de nuevo.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, CoPlavix® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
La frecuencia de posibles efectos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes).
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes).
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes).
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes).
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:

- fiebre, signos de infección o cansancio grave. Estos síntomas pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.
- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión (Léase sección 2 *"Tenga especial cuidado con CoPlavix®"*).
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

El efecto adverso más frecuente que se ha visto con CoPlavix® es hemorragia (La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, raspaduras, hematomas (sangrado anormal o moratones bajo la piel), hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un reducido número de casos de: hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.
Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando CoPlavix®
Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cristiani
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

SANOFI

capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por su hemorragia, consulte con su médico inmediatamente (Léase sección 2 *"Tenga especial cuidado con CoPlavix®"*)

Otros efectos adversos que se han visto con CoPlavix® son:

Efectos adversos frecuentes: diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes: dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, escozor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

Efectos adversos raros: vértigo.

Efectos adversos muy raros: ictericia, dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas; hinchazón de la boca; ampollas en la piel, alergia en la piel; inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor de las cosas, inflamación de los vasos pequeños

Efectos adversos de frecuencia desconocida: úlcera perforada, zumbido en los oídos, pérdida de audición, reacciones alérgicas súbitas y con peligro para la vida, enfermedad del riñón, azúcar bajo en sangre, gota (enfermedad con dolor que cursa con inflamación de las articulaciones causada por cristales de ácido úrico) y empeoramiento de las alergias alimentarias.

Además su médico puede observar cambios en los resultados de sus análisis de sangre u orina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE COPLAVIX®

No utilice CoPlavix® después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche y en el blister.

Conservar por debajo de 25ºC. No use CoPlavix® si observa cualquier signo visible de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Aspecto del producto y contenido del envase

CoPlavix® 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película, son ovalados, ligeramente biconvexos, de color rosa pálido y llevan grabado en una cara "C75" y en la otra "A100"

CoPlavix® se presenta en envases de cartón con 30 comprimidos en blister de aluminio.

PRESENTACIONES

Envases con 14, 28, 30, 50, 84 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INOICADA EN EL ENVASE.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICAOA POR EL MÉOICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO OURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.302
Co-Director Técnico

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550; La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: 011 - 4732 5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 55.967
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Última Revisión: CCDS V2_CoPlavix_sav002/Nov11 – Aprobado por Disposición N° .....

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico