



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

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

DISPOSICIÓN N° 6 8 5 9

BUENOS AIRES, 05 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014963-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado N° 47.494.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

[Firma manuscrita]



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

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

DISPOSICIÓN N° 6859

Que a fojas 139 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 PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado N° 47.494 y Disposición N° 7297/98, propiedad de la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 70 a 89, 91 a 110 y 112 a 131.

✓
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7297/98 los prospectos autorizados por las fojas 70 a 89, 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



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

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

DISPOSICIÓN N° 6 8 5 9

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.494 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 N° 1-0047-0000-014963-10-7

DISPOSICION N° **6 8 5 9**

js

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6.859**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.494 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PLAVIX / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6497/09.-	Prospectos de fs. 70 a 89, 91 a 110 y 112 a 131, corresponde desglosar de fs. 70 a 89.-

S.

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.494 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....05 NOV 2010.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-014963-10-7

DISPOSICIÓN N° **6859**

js

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

PROYECTO DE PROSPECTO

PLAVIX®
CLOPIDOGREL 75 mg
 Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta

Industria francesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel 75 mg

Excipientes. Aceite de ricino hidrogenado 3,3 mg; Celulosa microcristalina 31,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 12,9 mg; Macrogol 6000: 34,0 mg; Manitol: 68,925 mg; *Recubrimiento.* Opadry rosado tipo 32K 14834 (lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo) 7,5 mg. Cera carnauba: c.s.

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antitrombótico/antiplaquetario.

Código ATC: B01AC04

INDICACIONES

PLAVIX® está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos:

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida:

Para pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, clopidogrel ha demostrado que reduce la tasa de eventos finales combinados de nuevo accidente cerebro vascular isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

Síndrome coronario agudo:

- Para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), inclusive aquellos que deben ser tratados médicamente y los que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *stent*) o cirugía de by-pass arterial coronario, se ha demostrado que PLAVIX® disminuye la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.
- Para pacientes con infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST, se ha demostrado que clopidogrel disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto o accidente cerebro vascular,

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS****MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS**

Clopidogrel es una pro-droga, uno de cuyos metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe ser metabolizado por enzimas CYP450 para producir el 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 subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa (Glicoproteína IIb-IIIa) mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria.

Debido a la irreversibilidad de la unión, 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 consistente con la reposición de las mismas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas del ADP, es también inhibida a través del bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por la liberación de ADP.

Última Revisión: CCDS V14 Plavix_sav006/Jun10 - Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 21

Considerando que el metabolito activo se forma por las enzimas CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a la inhibición por otras drogas, no todos los pacientes tendrán una adecuada inhibición plaquetaria.

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día produce desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado de equilibrio (*steady state*) entre el día 3 y el 7. En el estado de equilibrio, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Estudios clínicos

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 estudios doble ciego en más de 88000 pacientes: el estudio CAPRIE, (clopidogrel vs. aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos), una comparación de clopidogrel con ácido acetil salicílico (AAS,) y los estudios CURE (clopidogrel en Angina inestable para Prevenir Eventos Isquémicos), CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como Terapia Adyuvante de Reperusión - Trombólisis en el Infarto de Miocardio) y COMMIT/CCS-2 (clopidogrel y metoprolol en estudio de infarto de miocardio / segundo estudio cardíaco chino) y en estudio ACTIVE-A (Estudio de clopidogrel en fibrilación auricular con irbesartan para la prevención de eventos vasculares), una comparación de clopidogrel frente a placebo, ambos fármacos en combinación con AAS y otras terapias estándar.

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

El estudio CAPRIE fue un estudio de 304 centros, internacional, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 19185 pacientes que comparó a PLAVIX® (75 mg diarios) con AAS (325 mg diarios). Los pacientes randomizados presentaban: 1) antecedentes recientes de infarto de miocardio (dentro de los 35 días); 2) antecedentes recientes de accidente cerebrovascular isquémico (dentro de los 6 meses) con al menos una semana de signos neurológicos residuales; o 3) enfermedad arterial periférica establecida. Los pacientes recibieron el tratamiento randomizado durante un promedio de 1,6 años (máximo de 3 años).

El resultado primario del ensayo fue el tiempo transcurrido hasta que se produjo el primer accidente cerebrovascular isquémico nuevo (fatal o no), el nuevo infarto de miocardio (fatal o no), u otra muerte vascular. Todas las muertes no fácilmente atribuibles a causas no vasculares fueron clasificadas como vasculares.

PLAVIX® se asoció con una menor incidencia en los resultados de eventos de cada clase. La reducción del riesgo real (9,8% vs. 10,6%) fue del 8,7%, $P=0,045$. Se obtuvieron resultados similares cuando se contaron la mortalidad por todas las causas y los accidentes cerebrovasculares por todas las causas en lugar de la mortalidad vascular y los accidentes isquémicos (reducción del riesgo 6,9%). En los pacientes que sobrevivieron a un accidente cerebrovascular o a un infarto de miocardio durante el estudio, la incidencia de los eventos subsiguientes volvió a ser inferior en el grupo PLAVIX®.

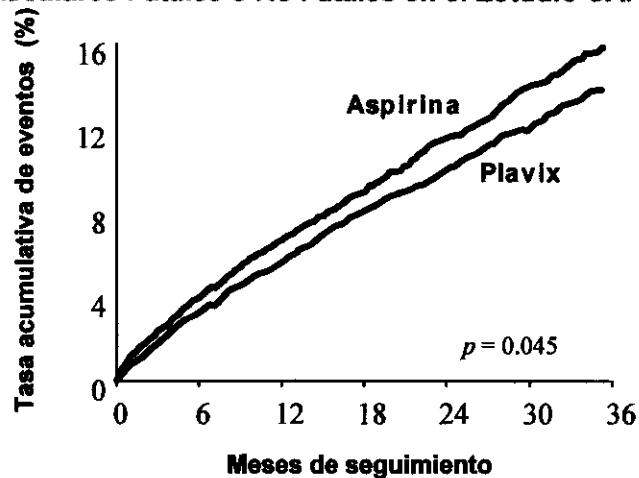
La aspirina es en sí misma efectiva (vs. Placebo) al reducir eventos cardiovasculares en pacientes con infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares recientes por lo que la diferencia entre PLAVIX® y placebo, a pesar de no haberse medido directamente, es considerable.

Las curvas que muestran el índice global de eventos aparecen en la Figura 1. Las curvas de eventos se separaron pronto y continuaron divergiendo durante el período de seguimiento de 3 años.

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

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

Figura 1: Eventos Vasculares Fatales o No Fatales en el Estudio CAPRIE



A pesar de que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para evaluar el beneficio relativo de PLAVIX® sobre el AAS en los subgrupos individuales de pacientes, el beneficio pareció ser mayor en pacientes que se habían incorporado al estudio por enfermedad vascular periférica (especialmente aquellos que también tenían antecedentes de infarto de miocardio) y menor en los pacientes con accidente cerebrovascular. En pacientes que se incorporaron al estudio sobre la única base de un infarto de miocardio reciente, PLAVIX® no fue numéricamente superior al AAS.

Síndrome coronario agudo

El estudio **CURE** incluyó 12562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) y que se presentaron dentro de las 24 horas siguientes al inicio del episodio más reciente de dolor precordial o síntomas compatibles con isquemia. Los pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) o placebo y fueron tratados hasta el plazo de un año. Los pacientes también recibieron AAS (75-325 mg una vez por día) y otras terapias estándar como heparina. No se permitió el uso de inhibidores de GPIIb/IIIa durante tres días antes de la randomización.

El número de pacientes que experimentaron el resultado primario (muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular) fue 582 (9,30%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 719 (11,41%) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 20% (IC del 95% de 10%-28%; $p=0.00009$) para el grupo tratado con PLAVIX® (ver Tabla 2).

Al finalizar los 12 meses, la cantidad de pacientes que experimentaron el resultado co-primario (muerte CV, IM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria) fue 1035 (16,54%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 1187 (18,83%) en el grupo tratado con placebo, con una reducción del riesgo relativo del 14% (IC del 95% de 6%-21%), ($p=0,0005$) para el grupo tratado con PLAVIX®.

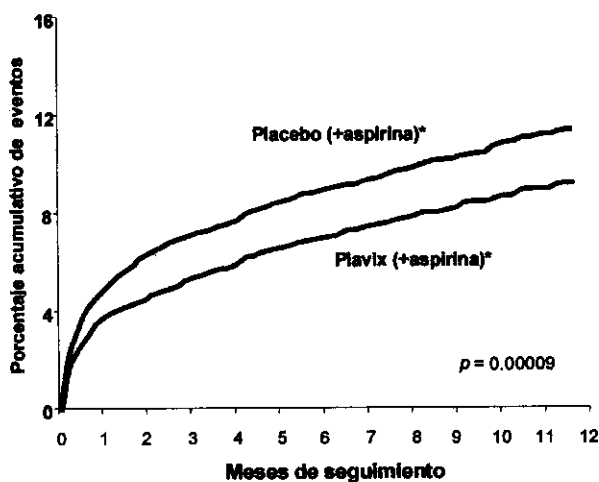
En el grupo tratado con PLAVIX®, cada componente de los dos puntos finales primarios (muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, isquemia refractaria) ocurrió con menor frecuencia que en el grupo tratado con placebo.

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

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

Figura 2: Muerte Cardiovascular, Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular en el Estudio CURE

Muerte cardiovascular, Infarto de Miocardio, Accidente Cerebrovascular



* Se utilizaron otras terapias estándar según la necesidad

Los beneficios de clopidogrel sulfato hidrogenado se mantuvieron durante todo el curso del ensayo (hasta 12 meses). (Ver Figura 2).

En CURE, el uso de PLAVIX® se asoció con una menor incidencia de muerte CV, IM o accidente cerebrovascular en poblaciones de pacientes con características diferentes (edad, género, raza, enzimas cardíacas elevadas, depresión del ST >1,0mm, diabetes, IM previo, ACV previo).

Los beneficios asociados con PLAVIX® fueron independientes del uso de otras terapias cardiovasculares agudas y a largo plazo, que incluyen heparina/HBPM (heparina de bajo peso molecular), inhibidores IV de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), agentes hipolipemiantes, betabloqueantes e inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina). La eficacia de PLAVIX® se observó independientemente de la dosis de aspirina. El uso de anticoagulantes orales, drogas antiplaquetarias no incluidas en el estudio y AINES no estaba permitido en CURE. El uso de PLAVIX® en CURE se asoció con una disminución en el uso de terapia trombolítica e inhibidores de GPIIb/IIIa y no produjo ningún impacto en el número de pacientes tratados con CAGB o PCI (con o sin *stent*),

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la seguridad y la eficacia de clopidogrel han sido evaluadas en dos estudios randomizados, doble ciego, con control de placebo, **COMMIT** (un amplio estudio de resultados que se realizó en China) y **CLARITY** (un estudio de soporte de un punto final secundario realizado a nivel internacional).

El ensayo randomizado, doble ciego, con control de placebo **CLARITY** incluyó 3491 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas del inicio de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST y estaban planificados para terapia trombolítica. Los pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (dosis de carga de 300 mg, seguidos de 75 mg/día) o placebo hasta la angiografía, el alta o el Día 8. Los pacientes también recibieron aspirina (150 a 325 mg como una dosis de carga, seguidos por 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y, cuando fue necesario, heparina durante 48 horas. A los pacientes se les realizó un seguimiento durante 30 días.

El punto final primario fue la aparición combinada de una arteria ocluida relacionada con infarto (definido como Flujo de Grado 0 ó 1 por TIMI) en el angiograma previo al alta, o muerte o infarto recurrente de miocardio en el momento de iniciarse la angiografía coronaria.

Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos 89,5% heparina, 78,7% betabloqueantes, 54,7% inhibidores de la ECA y 63% estatinas.

La cantidad de pacientes que alcanzaron el punto final primario fue de 262 (15,0%) en el grupo tratado con PLAVIX® y 377 (21,7%) en el grupo de placebo, pero la mayoría de los eventos se relacionaron con el punto final secundario de permeabilidad del vaso.

El número total de pacientes con un evento componente (arteria relacionada al infarto ocluida, muerte o IM recurrente) fue mayor que el número de pacientes con un evento compuesto porque algunos pacientes tenían más de un único tipo de evento componente.

El ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño factorial 2x2 **COMMIT** incluyó 45.852 pacientes que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas con sospecha de infarto de miocardio con anormalidades del ECG (es decir, elevación del segmento ST, depresión del segmento ST o bloqueo de rama izquierda del haz de His). Los pacientes fueron randomizados para recibir PLAVIX® (75 mg/día) o placebo, en combinación con aspirina (162 mg/día), durante 28 días o hasta que se produjera el alta del hospital, lo que ocurriera primero.

Los puntos finales co-primarios fueron la muerte por cualquier causa y el primer acontecimiento de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte.

PLAVIX® redujo de manera significativa el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p = 0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, accidente cerebrovascular o muerte en un 9% ($p=0,002$).

El efecto de PLAVIX® no difirió de manera significativa en varios subgrupos previamente especificados (sexo, edad al ingresar, horas desde el inicio, PAS, ritmo cardíaco, agente fibrinolítico administrado, Índice de pronóstico, asignación a metoprolol) Además, el efecto fue similar en los subgrupos no previamente especificados que incluyeron aquellos basados en la ubicación del infarto, la clase Killip o antecedentes de IM.

Tales análisis de subgrupos deben interpretarse con mucha cautela.

Fibrilación auricular

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A estudios separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo para eventos vasculares. Basados en los criterios de inclusión, los médicos incluyeron pacientes en ACTIVE-W si eran candidatos a terapia con antagonista de la Vitamina K (VKA) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían recibir terapia VKA porque estaban impedidos o no querían recibir el tratamiento.

El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K fue más efectivo que con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE_A (N=7554) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó clopidogrel 75 mg/día + AAS (N=3772) con placebo + AAS (N=3782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg. Los pacientes fueron tratados hasta 5 años.

Los pacientes randomizados en el programa ACTIVE, fueron aquellos que presentaban fibrilación auricular documentada, es decir, ya sea fibrilación auricular permanente o por lo menos 2 episodios intermitentes de FA en los últimos 6 meses, y tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 75 años o edad entre 55 y 74 años y requieren terapia con drogas para diabetes mellitus, o IM previo documentado, o insuficiencia arterial coronaria documentada; tratamiento para la hipertensión sistémica, accidente cerebro vascular previo, accidente isquémico transitorio (TIA), o embolismo sistémico fuera del SNC, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular $<45\%$, o enfermedad vascular periférica documentada. La puntuación media CHADS₂ (Evaluación del riesgo de stroke en Fibrilación Auricular) fue de 2.2 (rango 0-6).

El 73% de los pacientes incluidos en el estudio ACTIVE-A no pudieron tomar antagonistas de la vitamina K debido a evaluación médica, incapacidad para cumplir con el monitoreo de RIN (internacional normalised ratio), predisposición a caídas o traumatismo de cráneo, o riesgo específico de sangrado; para el 26% de los pacientes la decisión del médico se basó en la falta de voluntad del paciente para tomar antagonistas de la vitamina K.

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg por día, clopidogrel es rápidamente absorbido.

El pico promedio plasmático de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2.2-2.5 ng/mL después de una dosis oral única de 75 mg) se observó aproximadamente 45 minutos después de su administración. La absorción es al menos del 50% en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

In vitro, clopidogrel y el metabolito principal circulante se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable hasta una concentración de 100 mg/l.

Metabolismo

El clopidogrel es ampliamente metabolizado por el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza en función de dos grandes vías metabólicas: una mediada por esterasas y conduce a la hidrólisis en su derivado carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes) y, una mediada por múltiples citocromos P450.

Clopidogrel se metaboliza en un primer metabolito intermedio, el 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolito intermedio del 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un derivado tiol de clopidogrel. *In vitro*, esta vía metabólica es mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores de plaquetas, lo que inhibe la agregación plaquetaria.

La C_{\max} del metabolito activo, posterior a una dosis única de carga de 300 mg de clopidogrel, es el doble de la obtenida después de 4 días de 75 mg de dosis de mantenimiento. La C_{\max} ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} 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 única dosis oral de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación de los principales metabolitos circulantes (inactivos) fue de 8 horas tras la administración única y repetida.

Farmacogenética

La CYP2C19 está involucrada en la formación de su metabolito activo y el metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.

El metabolito activo clopidogrel, la farmacocinética y los efectos antiplaquetarios, medidos por la agregación plaquetaria en ensayos *ex vivo*, varían según el genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo totalmente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en blancos (85%) y en asiáticos (99%) metabolizadores pobres. Otros alelos asociados con metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no está limitado a, CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Los pacientes que son metabolizadores pobres, contarán con dos alelos de pérdida de la función, definidos anteriormente.

Las frecuencias publicadas para genotipos de metabolizadores pobres CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay tests disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y pobres), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiagregantes con 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado estacionario). No fueron observadas diferencias sustanciales en la exposición al metabolito activo y en la media de inhibición de la agregación plaquetaria, entre metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En metabolizadores pobres, la exposición al metabolito activo se redujo en un 63-71% comparada



con los metabolizadores rápidos. Luego del régimen de dosis 300 mg/75 mg, la respuesta antiplaquetaria fue menor en los metabolizadores pobres con una media IPA (5µM de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5), en comparación con la IPA de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y el 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores pobres recibieron el régimen 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IPA fue de 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en los metabolizadores pobres que recibieron el régimen 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores que recibieron el régimen 300 mg/75 mg. No se ha establecido un régimen de dosis adecuado para esta población de pacientes.

De acuerdo con los resultados anteriores, en un meta-análisis que incluye 6 estudios con 335 pacientes tratados con clopidogrel en estado estable, se demostró que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 28% para los metabolizadores intermedios, y 75% para los metabolizadores pobres mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) fue disminuida con diferencias en IPA de 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los estudios clínicos en pacientes tratados con clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, controlados. Ha habido una serie de análisis retrospectivos; sin embargo, para evaluar el efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales los resultados genotípicos fueron: CURE (N=2721); CHARISMA (n=2428); CLARITY-TIMI 28 (n=227); TRITON-TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como una serie de estudios de cohorte publicados.

En TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes, ya sean metabolizadores intermedios o pobres, obtuvo una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro vascular) o *trombosis de stent* comparados con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohorte (Simon), un aumento de la tasa de eventos solo se observó en metabolizadores pobres, en comparación con metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE_A y un estudio de cohorte (Trenk), no se observó incremento en la tasa de eventos basándose en el estado del metabolismo.

Ninguno de estos análisis fue de tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados en los metabolizadores pobres.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel no se conoce en estas poblaciones especiales.

Género

En un pequeño estudio que comparaba hombres y mujeres, menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP se observó en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación de tiempo de sangrado. En un estudio clínico controlado (clopidogrel vs aspirina en pacientes con Riesgo de eventos isquémicos; CAPRIE), la incidencia de los resultados de eventos clínicos, otros eventos adversos clínicos, y anomalías en los parámetros clínicos de laboratorio fue similar en hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

En voluntarios de edad avanzada (≥75 años) comparados con voluntarios jóvenes sanos, no hubo diferencias en la agregación plaquetaria y en el tiempo de sangrado. No es necesario el ajuste de la dosis para las personas de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No hay información disponible.

Insuficiencia hepática

Después de dosis repetidas de clopidogrel de 75 mg por día durante 10 días en pacientes con insuficiencia hepática severa, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de sangría también fue similar en ambos grupos.

Insuficiencia renal

Después de dosis repetidas de clopidogrel de 75 mg por día en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina de 5 a 15 ml/min.), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en individuos voluntarios sanos, sin embargo, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la de los voluntarios sanos que recibían 75 mg de clopidogrel por día.

Origen étnico

La prevalencia de los alelos CYP2C19 resulta en un metabolismo intermedio y pobre de CYP2C19 diferenciado según el origen étnico (véase Farmacocinética, Farmacogenética).

En la literatura, hay escasez de datos disponibles sobre las poblaciones de Asia como para evaluar la implicancia clínica del genotipo de este CYP en los eventos clínicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología animal

Estudios farmacológicos de seguridad no revelaron ningún efecto en los sistemas: Nervioso Central, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y renal.

Toxicidad aguda

En dosis muy altas (≥ 1500 mg/kg), se reportó una mala tolerabilidad en ratas, ratones y babuinos.

Toxicidad crónica

Durante los estudios preclínicos en ratas y babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia en muy altas dosis (más de 300 veces la dosis terapéutica de 75 mg/día sobre una base de mg/kg) fueron: gastritis agudas, erosiones gástricas y/o vómitos. En dosis más bajas, se observó en ratones, ratas y babuinos, un aumento del peso del hígado asociado con aumento del nivel del colesterol en plasma en ratas y babuinos, y una ligera hipertrofia del retículo endoplásmico liso en hepatocitos centro-lobulillares de rata. No se observaron cambios histopatológicos en ratones o babuinos. Los resultados hepáticos fueron consecuencia de un efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas observadas a altas dosis, fenómeno que generalmente se reconoce como no relevante en humanos que reciben dosis terapéuticas más bajas. Después de una año de tratamiento a dosis que representen, al menos 7 veces (ratas) o entre 10 o 23 veces (babuinos) la exposición en humanos a dosis clínicas, ninguno de estos efectos se ha observado.

Carcinogenicidad

No hubo evidencia de tumorigenicidad cuando clopidogrel se administró durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis de hasta 100 mg/kg/día, lo que ofrece una exposición plasmática 25 veces mayor a la humana a la dosis diaria recomendada de 75 mg/día.

Genotoxicidad

Clopidogrel fue ensayado en diferentes estudios sobre genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.

Teratogenicidad y Trastornos de la fertilidad

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 (en dosis de hasta 52 veces la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m²)

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 con la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Clopidogrel puede administrarse con o sin alimentos.

1) Infarto del miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida.

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg

2) Síndrome Coronario Agudo:

- Para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 75 mg una vez al día en combinación con 75 mg a 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) al día. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo, recibieron también heparina.
- Para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez al día, administrada en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede ser iniciado con o sin dosis de carga (en el estudio CLARITY se usaron 300 mg).

3) Farmacogenética

El status metabólico disminuido de CYP2C19 está asociado a una respuesta antiplaquetaria a clopidogrel disminuida. Un régimen de dosis mayor (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg una vez al día) en metabolizadores pobres, incrementa la repuesta antiplaquetaria (léase *Propiedades Farmacocinéticas y Farmacogenética*). Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con metabolismo CYP2C19 disminuido. Con los resultados de los ensayos clínicos, no se ha establecido un régimen de dosis adecuado para esta población de pacientes.

4) Poblaciones especiales**Niños**

La seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No es necesario el ajuste de dosis (véase "Precauciones", "Farmacocinética: Poblaciones Especiales")

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Sangrado y desórdenes hematológicos**

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, considerar la realización de recuento de células sanguíneas y/u otras determinaciones que se estimen apropiadas (véase "Reacciones Adversas"). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Tal como ocurre con otros fármacos antiagregantes, administrar el clopidogrel con precaución en pacientes con riesgo de sangrado aumentado por traumatismo, cirugía u otras patologías. Si un paciente debe ser sometido a cirugía programada y el efecto antiplaquetario no es deseado, clopidogrel deberá ser discontinuado 5 a 7 días antes de la cirugía.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con propensión a sangrar (particularmente gastrointestinales y oculares). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Advertir a los pacientes, que puede llevar más tiempo que el habitual detener un sangrado cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, e indicarles que deberán informar a su médico de cualquier sangrado no habitual (por lugar de ocurrencia o duración). Antes de someterse a alguna cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su dentista que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebro vascular isquémico (ACVi) reciente

En pacientes con ACVi transitorio reciente o *stroke*, y que tengan riesgo alto de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha demostrado aumentar los sangrados mayores. Por lo tanto, tal asociación debe considerarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación probó ser beneficiosa.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Tras la administración de clopidogrel, muy raramente se han reportado casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en ocasiones luego de un tratamiento corto. Ésta se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. La PTT es una condición potencialmente mortal cuyo tratamiento debe ser inmediato e incluir plasmaféresis (intercambio de plasma).

Cítocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores pobres CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores pobres, con síndrome coronario agudo o sometidos a intervención coronaria percutánea, tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19. (ver Farmacocinética y Farmacogenética). Hay disponibles tests para identificar genotipo CYP2C19 de pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento de metabolismo CYP2C19 disminuido. (Ver Farmacogenética; POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – FORMA DE ADMINISTRACIÓN)

Insuficiencia renal

Hay experiencia terapéutica limitada con clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo que se lo debe utilizar con precaución en tales casos.

Afección hepática

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática severa que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. En consecuencia, el clopidogrel debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clopidogrel sobre estas actividades es nula o insignificante.

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina fue evaluada en pacientes con infarto de miocardio reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando los trombolíticos y la heparina son coadministrados con AAS.

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

Anticoagulantes inyectables (heparina): en un estudio clínico llevado a cabo en voluntarios sanos, el clopidogrel no indujo necesidad de modificar la dosis de heparina ni alteró los efectos de esta última sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de heparina y clopidogrel deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes orales (warfarina): debido al riesgo aumentado de sangrado, la coadministración de clopidogrel y warfarina deberá realizarse con extrema precaución.

Ácido acetilsalicílico: el AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel potenció el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente el

alargamiento del tiempo de sangrado inducido por la ingesta de clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de clopidogrel y AAS deberá realizarse con precaución (véase "Advertencias y Precauciones"). Sin embargo, clopidogrel y AAS (75-325 mg una vez al día) han sido coadministrados durante un período de hasta 1 año.

Antiinflamatorios no esteroideos: en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no está claro hasta el presente si existe incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la coadministración de clopidogrel y AINEs incluyendo inhibidores la Cox-2, deberá realizarse con precaución (véase "Advertencias y Precauciones").

Otros tratamientos concomitantes: considerando que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo en parte por la CYP2C19, el uso de drogas que inhiben la actividad de esta enzima se espera que reduzcan los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. El uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ej: omeprazol) debe ser desalentado (ver Precauciones, Farmacogenética y Farmacocinética). Si un inhibidor de la bomba de protones se va a utilizar concomitantemente con clopidogrel, considerar el uso de uno con menos actividad inhibitoria CYP2C19, como el pantoprazol.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): En un estudio clínico cruzado, clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 45% (Día 1) y 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM ADP fue disminuida en un 39% (24 horas) y 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con 12 horas de separación del régimen estándar de clopidogrel, los resultados fueron similares, lo que indica que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene la interacción que parece ser producida por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis mayores de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg/día), se observó un grado de interacción similar a los señalados en los otros estudios. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria estaban en los mismos niveles que el clopidogrel administrado solo a las dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, a sujetos sanos se les administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) sola y con pantoprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 20% (Día 1) y 14% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron juntos. La media de la inhibición de la agregación plaquetaria se disminuyó en un 15% (24 horas) y 11% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron juntos. Estos resultados indican que el clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT compara dos regímenes de dosis de clopidogrel (Dosis de carga de 600 mg, luego 150 mg/día durante 6 días seguido de 75 mg/día hasta 30 días vs. Dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día hasta 30 días). Un subanálisis (n=18432) correlacionado al uso de inhibidores de la bomba de protones (principalmente omeprazol y lanzoprazol) en aleatorización y alta hospitalaria, y no ha demostrado interacción entre clopidogrel y el uso de inhibidores de la bomba de protones para el punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) o cualquier punto final secundario (incluyendo trombosis de stent)

Se han realizado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacocinética y farmacodinámica. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o con ambos en forma conjunta. Además, la actividad

farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital o estrógenos.

No se observó modificación de la farmacocinética de digoxina o teofilina por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el grado de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato de CYP2C19) o el RIN en pacientes que reciben terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de sangrado debido a los efectos independientes sobre la hemostasia. Sin embargo, en altas concentraciones *in vitro*, clopidogrel inhibe CYP2C19. Es poco factible que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de fármacos tales como fenitoína y tolbutamida, y AINEs (analgésicos no esteroideos), que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y la tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel en forma segura.

Además de la información antes mencionada sobre interacciones específicas, los pacientes enrolados en grandes estudios clínicos como el CAPRIE y el CURE recibieron una variedad de medicación concomitante, por ej., diuréticos, β -bloqueantes, IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (inclusive insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas de la GP IIb/IIIa sin evidencias de interacciones adversas clínicamente significativas.

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis de hasta 500 mg/kg por día y en conejos con dosis de hasta 300 mg/kg por día y no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño para el feto debido a clopidogrel.

Se recomienda no administrar clopidogrel durante el embarazo -a menos que la opinión del médico tratante determine una clara necesidad- dado que no se dispone de estudios clínicos bien controlados en mujeres embarazadas y que los estudios en animales no siempre pueden extrapolarse a los seres humanos.

Lactancia

Estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si clopidogrel es excretado en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en leche humana y al riesgo potencial de efectos adversos serios para los lactantes, deberá establecerse en cada caso la necesidad de suspender la lactancia o la droga.

Carcinogénesis

Los estudios realizados en ratas y ratones no mostraron evidencias de carcinogenicidad atribuible al clopidogrel.

Empleo en pacientes con deterioro renal

Utilizar con precaución (véase "*Características farmacológicas y propiedades*" y "*Advertencias y Precauciones*").

Empleo en pacientes con deterioro hepático

Véase "*Advertencias y Precauciones*").

Empleo en pacientes de edad avanzada

No requiere ajuste de dosis (véase "*Características farmacológicas y Propiedades*" y "*Posología/Dosificación - Forma de Administración*").

REACCIONES ADVERSAS

A) EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44000 pacientes, incluyendo más de 12000 tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

A.1. Trastornos hemorrágicos

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS. En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 2,0% y el 0,7% requirió hospitalización. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas respectivas fueron 2,7% y 1,1%.

La incidencia de otras hemorragias fue mayor en el grupo de clopidogrel respecto del de AAS (7,3% versus 6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% versus 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados menores y mayores entre el grupo clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (tasas de eventos 3,7 % vs. 2,7 % respectivamente para mayores y 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado con riesgo de vida en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados mortales (0,2% vs 0,2%). Pero la tasa de sangrados mayores sin riesgo de vida, fue significativamente más alto con clopidogrel+AAS 1,6% vs 1,0% con placebo+AAS. La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

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

No hubo ningún exceso de sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a by-pass coronario en pacientes que suspendieron la terapia más de cinco días antes de la cirugía (4,4% para el grupo clopidogrel+AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). Los pacientes que permanecieron bajo tratamiento dentro de los 5 días previos al by-pass presentaron un porcentaje de eventos del 9,6% para el grupo clopidogrel+AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

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

En el Estudio COMMIT, el índice general de sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

A.2. Trastornos hematológicos

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (<0,45 G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Hubo un caso de anemia aplásica durante el tratamiento con clopidogrel.

Aunque el riesgo de mielotoxicidad con clopidogrel parece ser muy bajo, esta posibilidad debería considerarse cuando un paciente bajo tratamiento con clopidogrel desarrolla fiebre u otros signos/síntomas de infección.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS. Se han notificado muy raramente casos de recuento de plaquetas \leq 30 G/L.

A.3. A continuación se presentan otras reacciones adversas farmacológicas clínicamente relevantes observadas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A con una incidencia \geq al 0,1%, así como todas las reacciones adversas farmacológicas relevantes, agrupadas según su frecuencia en: muy frecuentes (\geq 10%); frecuentes (\geq 1 y <10%); poco frecuentes (\geq 0,1%, <1%); raramente (\geq 0,01, <0,1%) y muy raramente (<0,01%)

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

A.3.1. Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico

- Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.
- Raramente: vértigo.

A.3.2. Trastornos gastrointestinales

- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

A.3.3. Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación

- Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangrado y disminución del recuento de plaquetas.

A.3.4. Trastornos de piel y anexos

- Poco frecuentes: rash, prurito.

A.3.5. Trastornos de sistema retículo-endotelial y de la fórmula leucocitaria

- Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

B) INFORMACIÓN OBTENIDA DESDE LA COMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas se han clasificado según órganos/sistemas y frecuencia usando el criterio anterior

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

- *Muy raramente:* casos severos de sangrado principalmente en la piel, músculo esquelético, ojos (conjuntival, ocular, retinal) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis, hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica, casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente hemorragias intracraneales, gastrointestinales y retroperitoneales)
- *Muy raramente:* agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).

Trastornos del sistema inmunitario

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

Trastornos psiquiátricos

- *Muy raramente:* confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso


- *Muy raramente:* alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares

- *Muy raramente:* vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

- *Muy raramente:* broncoespasmo, neumonitis intersticial.


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

Trastornos gastrointestinales

- Muy raramente: colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

- Muy raramente: hepatitis (no infecciosa), falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos músculo-esqueléticos, óseos y del tejido conectivo

- Muy raramente: artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

- Muy raramente: glomerulonefritis.

Trastornos generales y en el lugar de administración

- Muy raramente: fiebre.

Análisis de laboratorio-evaluaciones diagnósticas

- Muy raramente: evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangrado y subsecuentes complicaciones hemorrágicas. En caso de observar sangrados, debe considerarse 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 sangrado, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE**PLAVIX® comprimidos recubiertos 75 mg**

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

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

Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico

1. QUÉ ES PLAVIX® Y PARA QUE SE UTILIZA

El principio activo es clopidogrel.

Cada comprimido recubierto contiene: 75 mg de clopidogrel para administración oral.
Excipientes: manitol, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 6000, celulosa microcristalina, aceite de ricino hidrogenado, lactosa, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo, cera carnauba cs.

Los comprimidos de **PLAVIX®** son redondos, biconvexos de color rosa, están recubiertos con una película y llevan grabados en una cara el número "75" y en la otra el número "1171".

Se presentan en estuches de cartón de 28 comprimidos en blister de PVC/PVDC/ aluminio o blisters de aluminio /aluminio.

Clopidogrel, el principio activo de los comprimidos de **PLAVIX®**, pertenece a un grupo de fármacos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son estructuras diminutas, más pequeñas que los glóbulos rojos y blancos, que se agregan produciendo la coagulación de la sangre. Al prevenir dicha agregación, los antiagregantes plaquetarios reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos en el interior de los vasos sanguíneos (proceso denominado trombosis)

PLAVIX® se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) alterados por procesos como la aterotrombosis, que puede provocar efectos trombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito **PLAVIX®** para ayudar a prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de estos eventos graves ya que:

- Usted sufre un proceso que produce alteración de las arterias (también denominado aterosclerótico) y,
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada arteriopatía periférica, o
- Usted ha sufrido un tipo de angina de pecho grave, conocida como "angina inestable" o "infarto de miocardio". En este caso es posible que también su médico le haya prescrito simultáneamente ácido acetilsalicílico (aspirina) sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.

2. ANTES DE TOMAR PLAVIX®**NO tome PLAVIX®**

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de **PLAVIX®** (ver lista de excipientes)
- Si padece una hemorragia activa, como úlcera de estómago o duodeno
- Si sufre una enfermedad grave del hígado
- Si está en período de lactancia

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar PLAVIX®.

Tenga especial cuidado con PLAVIX®:

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

- Si está en una situación de riesgo de hemorragias tales como:
 - padece de algún trastorno médico que le supone un riesgo de hemorragias (como una úlcera de estómago).
 - padece una anomalía sanguínea que predispone a hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
 - Ha padecido una herida grave recientemente.
 - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
 - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- Si usted está tomando otro tipo de medicación (véase "Uso de otros medicamentos").
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.
- Si padece intolerancia, déficit o mala absorción a la lactosa o galactosa o deficiencia de alguna de sus enzimas (Lapp lactasa) no debería tomar este medicamento.

PLAVIX® no está destinado a ser administrado a niños y adolescentes menores de 18 años.

Se ha descrito un porcentaje pequeño de individuos que metabolizan el medicamento de manera diferente, haciéndose menos efectivo el resultado del tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de PLAVIX® o viceversa. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos con receta.

La administración conjunta de PLAVIX® con warfarina (un fármaco utilizado para disminuir la coagulación sanguínea) no está recomendada.


Debe informar expresamente a su médico si usted está tomando antiinflamatorios no esteroides, fármacos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de los músculos o articulaciones, o si usted recibe heparina, otro fármaco utilizado para disminuir la coagulación sanguínea.

Si usted ha sufrido angina de pecho grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito PLAVIX® en combinación con aspirina (ácido acetilsalicílico), sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1000 mg en 24 horas) no debería causar inconvenientes, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe ser consultado con su médico.

El uso concomitante de medicamentos usados para disminuir el ácido del estómago llamados inhibidores de la bomba de protones (ej. omeprazol) debe ser desalentado pues podría haber reducción en los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. De ser necesario el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones con clopidogrel, se sugiere el uso por ejemplo de pantoprazol.


Uso con alimentos y bebidas

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


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

Última Revisión: CCDS V14 Plavix_sav006/Jun10 - Aprobado por Disposición N°

Página 17 de 21


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

Embarazo

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar **PLAVIX®**. Si queda embarazada mientras está tomando **PLAVIX®**, consulte a su médico inmediatamente.

Lactancia

Si usted se encuentra en periodo de lactancia natural no debe tomar **PLAVIX®**. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

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

Información importante sobre algunos componentes de PLAVIX®

Este producto contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa.

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

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

3 - CÓMO TOMAR PLAVIX®

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

La dosis normal es de un comprimido de **PLAVIX®** al día, administrado por boca sin masticar con o sin alimentos. Su médico le indicará si debe agregar otros medicamentos como por ejemplo ácido acetilsalicílico o trombolíticos.

Debe tomar la medicación regularmente cada día a la misma hora.

Además, si usted ha sufrido angina de pecho grave su médico puede recetarle 300 mg de **PLAVIX®** (4 comprimidos de 75 mg) para iniciar el tratamiento.

En caso de que se programe una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental), deberá informar a su médico de que está tomando **PLAVIX®**.

Duración del tratamiento

Deberá tomar **PLAVIX®** mientras su médico continúe recetándoselo.

Si usted toma más PLAVIX® del que debiera

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

Si olvidó tomar PLAVIX®

Si olvida tomarse una dosis de **PLAVIX®**, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido enseguida y el siguiente a la hora habitual. Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para reemplazar la que se ha olvidado. En cada formato/blister de 14 comprimidos puede comprobar el último día que tomó la medicación mirando el calendario impreso en el blister.

Efectos que se presentan cuando se interrumpe el tratamiento con PLAVIX®:

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

Otros efectos adversos comunicados con PLAVIX® son:

- Diarrea dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, indigestión o ardor, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis);
- Vértigos, cefalea disminución de la presión arterial, confusión, alucinaciones;
- Trastornos cutáneos tales como erupciones y picazón, reacciones alérgicas generalizadas;
- Dolor articular, dolor muscular, fiebre, trastornos del gusto;
- Dificultad para respirar, en ocasiones asociadas a tos

Contacte inmediatamente a su médico si usted padece:

- Fiebre, signos de infección o debilidad, ya que puede ser debido a un raro descenso en ciertas células sanguíneas.
- Signos de problemas hepáticos como coloración amarilla de los ojos y/o piel (ictericia), asociada o no a sangrado y/o confusión.

Si sufre sangrado prolongado mientras está tomando PLAVIX® si se corta o se produce una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Ello está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento. Para cortes o heridas de menor importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, no tiene relevancia. Sin embargo, en caso de duda, consulte con su médico inmediatamente

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

5. SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIONES

Envases con 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

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

No utilice PLAVIX® si observa cualquier signo de deterioro.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas**

Elaborado en: SANOFI WINTHROP Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Francia.

sanofi-aventis Argentina S.A.

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

Tel: (011) 4732-5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 47.494

Venta bajo receta

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

6 8 5 9

sanofi aventis

89

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767**

Última Revisión: CCDS V14 Plavix_sav006/Jun10 - Aprobado por Disposición N°



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



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