



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6034**

BUENOS AIRES,

101 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009358-10-8 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 75mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 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 127 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

07



*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° **6034**

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 75mg, 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 68 a 85, 87 a 104 y 106 a 123.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7297/98 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 85 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

5
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 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





*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 0 3 4**

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° 1-0047-0000-009358-10-8

DISPOSICION N° **6 0 3 4**

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°..... 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 75mg, 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	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6497/09.-	Prospectos de fs. 68 a 85, 87 a 104 y 106 a 123, corresponde desglosar de fs. 68 a 85.-

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

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.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009358-10-8

DISPOSICIÓN N°

6034

js

01 OCT 2010
 Dr. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

6034

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 cerebrovascular 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.



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 4 estudios doble ciego en 81090 pacientes: el estudio CAPRIE, (clopidogrel vs. aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos), una comparación de clopidogrel con aspirina, 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) 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 19.185 pacientes que comparó a PLAVIX® (75 mg diarios) con aspirina (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

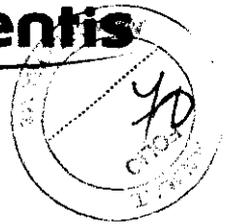
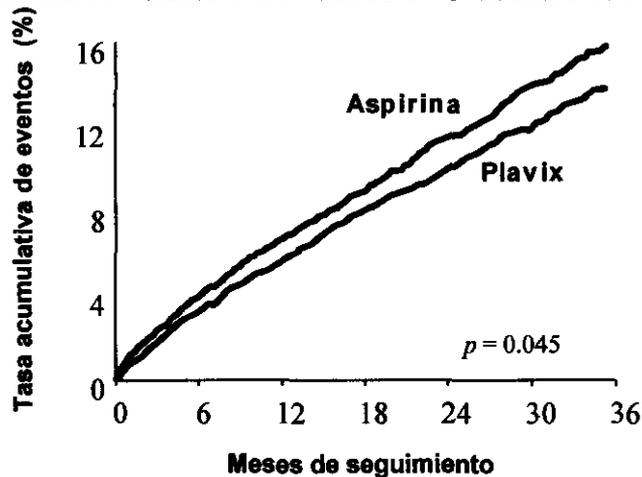


Figura 1: Eventos Vasculares Fatales o No Fatales en el Estudio CAPRIE



A pesar de que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para evaluar el beneficio relativo de PLAVIX® sobre la aspirina 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 a la aspirina.

Síndrome coronario agudo

El estudio **CURE** incluyó 12.562 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 aspirina (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®.

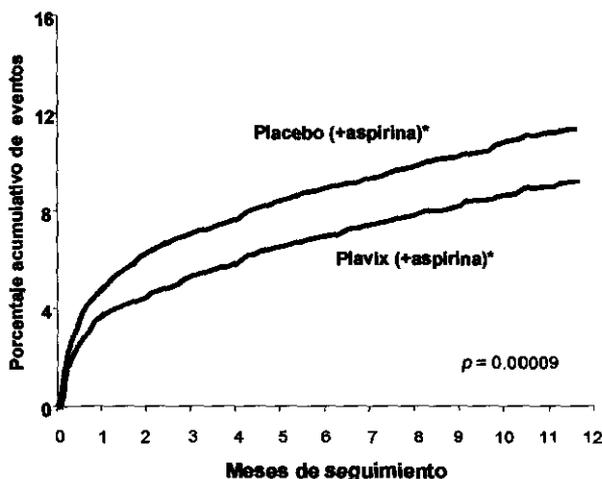
En el grupo tratado con PLAVIX®, cada componente de los dos puntos finales primarios (muerte CV, IM, accidente cerebrovascular, isquemia refractaria) ocurrió con menor frecuencia que en el grupo tratado con placebo.


 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 3.491 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 anomalías 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.

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

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con C¹⁴ 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

Varios polimorfos de la enzima CYP450 activan al clopidogrel. 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 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85 % de la función reducida en blancos y el 99 % en Asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8, pero estos son menos frecuentes en la población general.

Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos comunes CYP2C19 son catalogadas en la tabla siguiente.

Frecuencia de fenotipo y genotipo CYP2C19

	Frecuencia (%)		
	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extenso: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 ó *1/*3	26	29	50
Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 ó *3/*3	2	4	14

Hasta el momento, el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 pacientes de 7 estudios reportados.

Un metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores intermedios o pobre disminuyó la C_{max} y el ABC del metabolito activo en un 30-50% luego de 300 ó 600 mg de dosis de carga y 75 mg de dosis de mantenimiento.

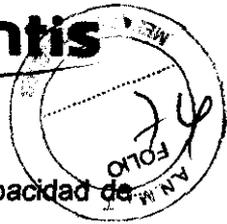
La exposición más baja al metabolito activo resulta en una menor inhibición plaquetaria o en una mayor reactividad plaquetaria residual

Hasta el momento, las respuestas antiplaquetarias disminuidas al clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios reportados que implican 4,520 pacientes. La diferencia relativa en la respuesta antiplaquetaria entre grupos de genotipos varía a través de estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta, pero es típicamente mayor que el 30 %.

La asociación entre el genotipo CYP2C19 y el resultado del tratamiento de clopidogrel fue evaluada en 2 análisis de ensayo clínico post-hoc (subestudios de CLARITY-TIMI 28 [n=465] y TRITON-TIMI 38 [n=1,477]) y 5 estudios de cohorte (n_{total} =6,489). En CLARITY-TIMI 28 y en uno de los estudios de cohorte (n=765; Trenk), las tasas de eventos cardiovasculares no se diferenciaron considerablemente por el genotipo. En TRITON-TIMI 38 y en 3 estudios de cohorte (n = 3,516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con una alteración del estado metabolizador (intermedio y pobre combinado) tenían una tasa más alta de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular) o trombosis de stent comparada a metabolizadores extensos.

En el quinto estudio de cohorte (n=2,208; Simon), la tasa de eventos aumentada fue observada sólo en metabolizadores pobres.

Pruebas farmacogenéticas pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad en la actividad CYP2C19.



Puede haber variantes genéticas de otras enzimas CYP450 con defectos en la capacidad de formar el metabolito activo de clopidogrel.

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 (aspirina) 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 ácido acetilsalicílico (aspirina) 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 con una disminución de la respuesta a clopidogrel. El régimen de dosis óptimo para los que tienen el metabolismo disminuido todavía debe ser determinado (véase "Advertencias y Precauciones: Farmacogenética").

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

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").

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.

En pacientes con ACVi transitorio o *stroke*, y que tengan riesgo alto de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina 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.

El clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presentan lesiones con propensión a sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares).

Advertir a los pacientes de que puede llevar más tiempo que el habitual detener un sangrado cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con Aspirina, e indicarles que deberán informar a su médico 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.

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).

Farmacogenética: En base a datos de literatura, los pacientes con una función de CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una menor exposición sistémica al metabolito activo de clopidogrel y una respuesta antiplaquetaria disminuida, exhibiendo generalmente una mayor tasa de eventos cardiovasculares luego de un infarto de miocardio, que aquellos pacientes con una función del CYP2C19 normal.

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

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.

Debido al riesgo aumentado de sangrado, la coadministración de clopidogrel y warfarina deberá realizarse con extrema precaución.

Aquellos medicamentos que podrían inducir lesiones gastrointestinales (como el ácido acetilsalicílico/AAS y Antiinflamatorios No esteroideos) deberían ser utilizados con precaución en pacientes que ingieren clopidogrel.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 y una reducción en su eficacia clínica. El uso concomitante de drogas que inhiben la CYP2C19 (ej: omeprazol) debe ser desalentado.

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, cimetidina 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.

Los datos obtenidos en estudios realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podía inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Sin embargo, *in vivo*, clopidogrel no modifica la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato típico del CYP2C9). En consecuencia, 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 42.000 pacientes, incluyendo más de 9.000 tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT 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

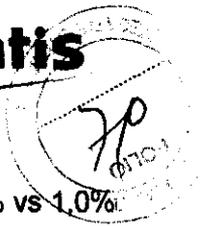
En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS. En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 2,0%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

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 ≤30 G/L.

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

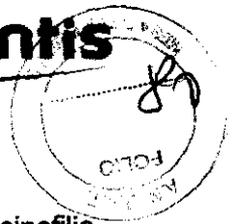
- Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.
- Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

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.

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).



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 numero "75" y en la otra el numero "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).

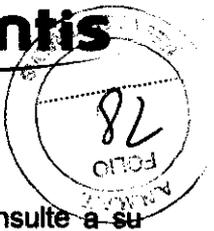
Se le ha prescrito PLAVIX® para ayudar a prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de estos eventos graves ya que:

- 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 la eficacia clínica de clopidogrel.

Uso con alimentos y bebidas

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

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 su médico si usted padece:

- Fiebre, signos de infección o debilidad, ya que puede ser debido a un descenso raro 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

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

85

Última Revisión: CCDS V12 Plavix_sav005/May10 - 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

