



*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°

5 1 7 5

BUENOS AIRES, **08** SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010965-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PLATACA 75 / CLOPIDOGREL 75mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS; aprobada por Certificado N° 53.789.

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

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

Que a fojas 90 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N°

5175

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 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PLATACA 75 / CLOPIDOGREL 75mg, aprobada por Certificado N° 53.789 y Disposición N° 2711/07, propiedad de la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 25, 26 a 49 y 50 a 73.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2711/07 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 25, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - 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° 53.789 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*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 **5175**

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010965-10-9

DISPOSICION Nº

5175

js

DR. CARLOS CHIALE
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° **5175** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.789 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2711/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021050-06-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2711/07.-	Prospectos de fs. 2 a 25, 26 a 49 y 50 a 73, corresponde desglosar de fs. 2 a 25.-

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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., Titular del Certificado de Autorización N°

53.789 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **08 SEP 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-010965-10-9

DISPOSICIÓN N°

js

5175

DR. CARLOS CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

5175

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

PLATACA 75

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

Excipientes: Almidón pregelatinizado 60 mg; Celulosa microcristalina 40 mg; Opadry II HP 9,8 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,5 mg; Estearato de magnesio 0,7 mg; Amarillo ocaso laca aluminica 0,2 mg; Lactosa anhidra c.s.p. 300 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiagregante plaquetario. Antitrombótico. Código ATC: BO1A CO4

INDICACIONES

Síndrome coronario agudo (SCA)

- Para los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST [angina inestable (AI)/infarto de miocardio sin elevación de ST (IMSEST)], inclusive los pacientes que deben manejarse médicamente y aquellos que deben manejarse con revascularización coronaria, se ha demostrado que Clopidogrel 75 mg disminuye la tasa de un criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, o isquemia refractaria.
- Para los pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST (IMEST), se ha demostrado que Clopidogrel 75 mg reduce la tasa de muerte de cualquier causa y la tasa de un criterio combinado de valoración de muerte, reinfarto, o accidente cerebrovascular. Se desconoce el beneficio para los pacientes que experimentan la intervención coronaria percutánea primaria.

GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICHOSULES ARGENTINA
S.A. 49.501.117

La duración óptima del tratamiento de Clopidogrel 75 mg en el SCA se desconoce.

IM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

Para los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida, Clopidogrel 75 mg ha demostrado que reduce la tasa de un criterio combinado de valoración de accidente cerebrovascular isquémico nuevo (fatal o no), nuevo IM (fatal o no), y otra muerte vascular.

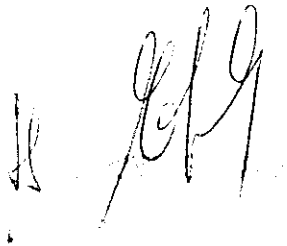
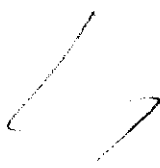
ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

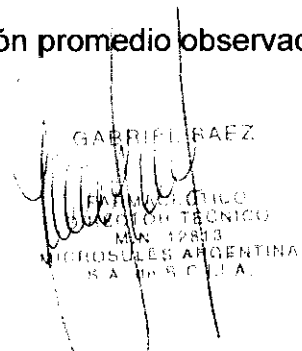
El clopidogrel es un inhibidor de la activación y agregación plaquetaria por medio de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y12 de los receptores ADP en las plaquetas.

El clopidogrel debe metabolizarse por las enzimas CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe de manera selectiva la unión de adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la subsiguiente activación mediada por ADP del complejo glicoproteína GPIIb/IIIa, por consiguiente inhibiendo la agregación plaquetaria. Esta acción es irreversible. Por lo tanto, las plaquetas expuestas al metabolito activo de clopidogrel son afectadas por el remanente de su duración (aproximadamente 7 a 10 días). La agregación plaquetaria inducida por agonistas aparte de ADP también es inhibida al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

La inhibición dosis dependiente de la agregación plaquetaria puede observarse 2 horas después de las dosis únicas orales de Clopidogrel 75 mg. Las dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg 75 mg por día inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP en el primer día, y la inhibición alcanza estado estable entre el Día 3 y el Día 7. En estado estable, el nivel de inhibición promedio observado

GARRIBL RAEZ
 INGENIERO QUÍMICO
 CATEGORÍA TÉCNICO
 M.N. 12893
 ROSARIOS ARGENTINA
 S.A. S. C. S. A.



con una dosis de Clopidogrel 75 mg 75 mg por día fue entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado regresaron gradualmente a los valores de referencia después de que el tratamiento se discontinuó, en general en aproximadamente 5 días.

Pacientes geriátricos

Las personas de edad avanzada (≥ 75 años) e individuos jóvenes sanos tuvieron efectos similares en la agregación plaquetaria.

Pacientes con insuficiencia renal

Después de dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg 75 mg por día, los pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 a 15 mL/min) y deterioro renal moderado (clearance de creatinina de 30 a 60 mL/min) mostró inhibición baja (25%) de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

Pacientes con insuficiencia hepática

Después de dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg 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 aquella observada en individuos sanos.

Género

En un pequeño estudio que compara a hombres y mujeres, se observó en las mujeres menos inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP.

FARMACOCINÉTICA

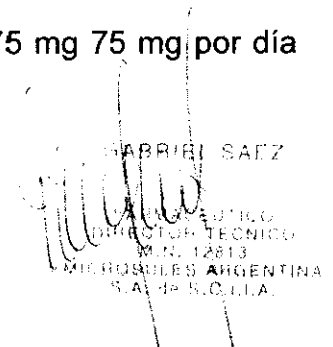
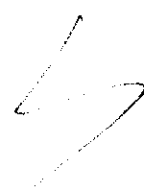
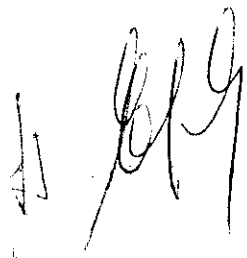
El clopidogrel es una prodroga y se metaboliza a un metabolito farmacológicamente activo y metabolitos inactivos.

Absorción

Después de dosis orales repetidas y únicas de 75 mg por día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La absorción es al menos 50%, basado en la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Efecto de la comida

Clopidogrel 75 mg puede administrarse con o sin comida. En un estudio en individuos sanos de sexo masculino cuando Clopidogrel 75 mg 75 mg por día



HARRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MERCURILES ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.A.

fue suministrado con un desayuno estándar, la inhibición media de la agregación plaquetaria inducida por ADP se redujo por menos de 9%. El ABC0-24 del metabolito activo estuvo inalterado en presencia de la comida, mientras que hubo una disminución de 57% en la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo. Se observaron resultados similares cuando una dosis de carga de Clopidogrel 75 mg 300 mg se administró con un desayuno alto en grasas.

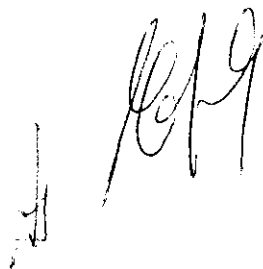
Metabolismo

El clopidogrel se metaboliza extensamente por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que lleva a la hidrólisis en un derivado de ácido carboxílico inactivo (85% de metabolitos circulantes) y una mediada por enzimas múltiples del citocromo P450. Los citocromos primero oxidan el clopidogrel a un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo subsiguiente del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un derivado tiol de clopidogrel. Esta vía metabólica está mediada por CYP2C19, CYP3A, CYP2B6 y CYP1A2. El metabolito tiol activo se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria durante la duración de la plaqueta.

La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo es dos veces tan alta después de una dosis de carga de clopidogrel 300 mg como lo es luego de cuatro días de la dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ ocurre aproximadamente 30 a 60 minutos después de la dosificación. En el rango de dosis 75 a 300 mg, la farmacocinética del metabolito activo se desvía desde la proporcionalidad de la dosis: aumentar la dosis por un factor de cuatro tiene como resultado incrementos de 2,0 y 2,7 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, respectivamente.

Eliminación

Después de una dosis oral de clopidogrel ^{14}C rotulado en humanos, aproximadamente el 50% de la radioactividad total se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces durante los 5 días posdosificación. Luego de una dosis única, oral de 75 mg, clopidogrel tiene un vida media de



GABRIEL SUAREZ
LABORATORIO
DIRECCION TECNICO
M.C. 12813
MICHOSQUELES ARGENTINA
S.A. T.E.S.C.I.L.L.A.

5175

6

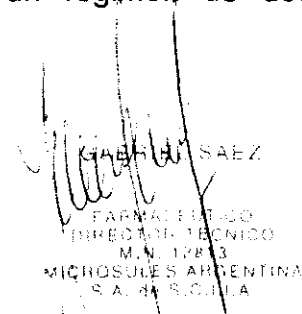
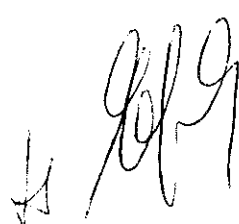
aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es acerca de 30 minutos.

Farmacogenómico

El CYP2C19 está involucrado tanto en la formación del metabolito activo como el metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, según se midió por los ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Las variantes genéticas de otras enzimas CYP450 también pueden afectar la formación del metabolito activo de clopidogrel.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y *3 son no funcionales. CYP2C19*2 y *3 dan cuenta de la mayoría de los alelos de función reducida en los metabolizadores pobres en blancos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo reducido o ausente son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados a, CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Un paciente con condición de metabolizador pobre poseerá dos alelos de pérdida de función según se definió anteriormente. Las frecuencias publicadas para los genotipos de metabolizadores pobres de CYP2C19 son aproximadamente 2% para los blancos, 4% para los negros y 14% para los chinos. Están disponibles las pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado en 40 individuos sanos, 10 cada uno en los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19, evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias usando 300 mg seguido por 75 mg por día y 600 mg seguido por 150 mg por día, cada uno durante un total de 5 días. Se observó disminución en la exposición del metabolito activo e inhibición reducida de la agregación plaquetaria en los metabolizadores pobres cuando se comparó con los otros grupos. Cuando los metabolizadores pobres recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición del metabolito activo y la respuesta antiplaquetaria fueron mayores que con el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha establecido en los ensayos de resultados clínicos un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.



GABRIELA SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 19913
MICROSUJES ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.L.L.A

Farmacocinética del metabolito activo y respuestas antiplaquetarias por la condición de metabolizador del CYP2C19

	Dosis	Ultrarrápido (n=10)	Extensivo (n=10)	Intermedio (n=10)	Pobre (n=10)
C _{máx} (ng/mL)	300 mg (24 h)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 h)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (Día 5)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (Día 5)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA (%)*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Día 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Día 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI (%) [†]	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	77 (12)	91 (12)
	600 mg (24 h)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
	75 mg (Día 5)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
	150 mg (Día 5)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)

Los valores son medios (SD)
 *Inhibición de la agregación plaquetaria con 5µM ADP; el valor más grande indica mayor inhibición plaquetaria
 † Fosfoproteína estimulada por vasodilatador – índice de reactividad plaquetaria; el valor más pequeño indica mayor inhibición plaquetaria

Algunos estudios publicados indican que los metabolizadores intermedios tienen disminución en la exposición del metabolito activo y efectos antiplaquetarios reducidos.

La relación entre el genotipo CYP2C19 y el resultado del tratamiento Clopidogrel 75 mg se evaluó en los análisis retrospectivos de individuos tratados con Clopidogrel 75 mg en el estudio CHARISMA (n = 4862) y TRITON-TIMI 38 (n = 1477), y en varios estudios de cohorte publicados. En TRITON-TIMI 38 y la mayoría de los estudios de cohorte, el grupo combinado de

GABRIEL SAEZ
 INGENIERO QUÍMICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12833
 MICROSOFT ARGENTINA
 S.A. BA. S. C. U. L. L. A.

pacientes con condición de metabolizador pobre o intermedio tuvieron un índice más elevado de episodios cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular) o trombosis del stent comparado con los metabolizadores extensivos. En el estudio CHARISMA y uno de cohorte, el aumento en el índice de episodios se observó solamente en los metabolizadores pobres.

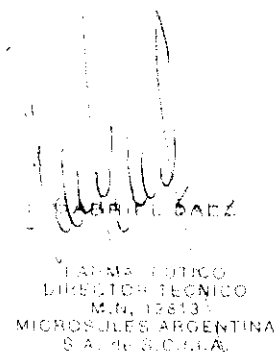
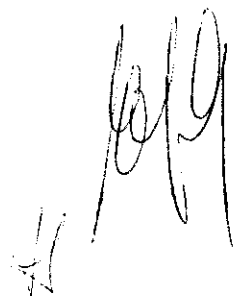
Estudios clínicos

La evidencia clínica de la eficacia de Clopidogrel 75 mg deriva de tres ensayos doble ciego que involucran 77.599 pacientes. El estudio CAPRIE (clopidogrel vs. aspirina en pacientes con riesgo de episodios isquémicos) fue una comparación de Clopidogrel 75 mg con la aspirina. Los estudios CURE (clopidogrel en angina inestable para prevenir episodios isquémicos recurrentes) y COMMIT/CCS-2 (clopidogrel y metoprolol en ensayo de infarto de miocardio/estudio cardiaco chino segundo) fueron comparaciones de Clopidogrel 75 mg con placebo, suministrado en combinación con aspirina y otra terapia estándar. El estudio CHARISMA (clopidogrel para la evasión, manejo y estabilización isquémica de alto riesgo aterotrombótico) (n = 15.603) también comparó Clopidogrel 75 mg con placebo, suministrado en combinación con aspirina y otra terapia estándar.

Síndrome coronario agudo

CURE

El estudio CURE incluyó 12.562 pacientes con SCA sin elevación ST (AI o IMSEST) y presentando dentro de las 24 horas del principio del episodio más reciente de dolor de pecho o síntomas consistentes con la isquemia. Se requirió que los pacientes tuvieran cambios de ECG compatibles con nueva isquemia (sin elevación de ST) o enzimas cardiacas elevadas o troponina I o T a por lo menos dos veces el límite superior del normal. La población de pacientes fue en gran parte caucásica (82%) y comprendía 38% mujeres, y 52% pacientes \geq 65 años de edad.



CARRILLO GARCÍA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.G. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C. S.A.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Clopidogrel 75 mg (dosis de carga de 300 mg seguido por 75 mg una vez al día) o placebo, y fueron tratados por hasta un año. Los pacientes también recibieron aspirina (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándares como heparina. El uso de inhibidores GPIIb/IIIa no se permitió durante los tres días previos a la aleatorización.

El número de pacientes que experimentaron el resultado primario (muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular) fue 582 (9,3%) en el grupo tratado con Clopidogrel 75 mg y 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, una reducción relativa de riesgo 20% (95% IC de 10%-28%; p < 0,001) para el grupo tratado con Clopidogrel 75 mg (ver Cuadro a continuación).

Episodios de resultados en el análisis primario de CURE

Resultado	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina)* (n=6259)	Placebo (+ aspirina)* (n=6303)	Reducción relativa de riesgo (%) (95% IC)
Resultado primario	582 (9,3%)	719 (11,4%)	20%
(muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular)			(10,3, 27,9) p < 0,001
Todos los episodios de resultados individuales:†			
Muerte CV	318 (5,1%)	345 (5,5%)	7% (-7,7, 20,6)
IM	324 (5,2%)	419 (6,6%)	23% (11,0, 33,4)
Accidente cerebrovascular	75 (1,2%)	87 (1,4%)	14% (-17,7, 36,6)
*Otros tratamientos estándares fueron usados según fue pertinente. † Los componentes individuales no representan un colapso de los resultados primarios y coprimarios, sino el número total de sujetos experimentando un episodio durante el curso del estudio.			

La mayor parte del beneficio de Clopidogrel 75 mg ocurrió en los primeros dos meses, pero la diferencia de placebo se mantuvo durante todo el curso del ensayo (hasta 12 meses).

En el estudio CURE, el uso de Clopidogrel 75 mg se relacionó con una incidencia más baja de muerte CV, IM o accidente cerebrovascular en

GABRIELA SARZ
 DIRECTORA GENERAL
 MICROSOFT ARGENTINA
 S.A. DE D.O. U.S.A.

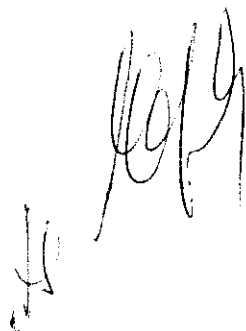
poblaciones de pacientes con características diferentes. Los beneficios asociados con Clopidogrel 75 mg fueron independientes del uso de otros tratamientos cardiovasculares a largo plazo y agudos, incluso heparina/LMWH, inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) intravenosos, drogas que reducen los lípidos, beta bloqueadores, e inhibidores de la ECA. La eficacia de Clopidogrel 75 mg se observó independientemente de la dosis de aspirina (75-325 mg una vez al día). No se permitió en el estudio CURE el uso de anticoagulantes orales, drogas antiplaquetarias no de estudio, y drogas antiinflamatorias no esteroides crónicas.

El uso de Clopidogrel 75 mg en el estudio CURE se asoció con una disminución en el uso del tratamiento trombolítico (71 pacientes [1,1%] en el grupo de Clopidogrel 75 mg, 126 pacientes [2,0%] en el grupo placebo; reducción relativa de riesgo de 43%), e inhibidores GPIIb/IIIa (369 pacientes [5,9%] en el grupo Clopidogrel 75 mg, 454 pacientes [7,2%] en el grupo placebo, reducción relativa de riesgo de 18%). El uso de Clopidogrel 75 mg en el estudio CURE no afectó el número de pacientes tratados con CABG o intervención coronaria percutánea PCI (con o sin stent), (2253 pacientes [36,0%] en el grupo Clopidogrel 75 mg, 2324 pacientes [36,9%] en el grupo placebo; reducción relativa de riesgo de 4,0%).

COMMIT

En pacientes con IMEST, la seguridad y eficacia de Clopidogrel 75 mg se evaluó en el estudio aleatorizado, placebo controlado, doble ciego, COMMIT. COMMIT incluyó 45.852 pacientes que presentaban dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas del infarto de miocardio con anomalías del ECG de apoyo (es decir, elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama fascicular izquierda). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Clopidogrel 75 mg (75 mg una vez al día) o placebo, en combinación con aspirina (162 mg por día), durante 28 días o hasta el alta del hospital, cualquiera fuera primero.

Los criterios principales de valoración fueron muerte de cualquier causa y la primera ocurrencia de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte.



MARTÍN SUÍZ
FARMACÉUTICO
INGENIERO TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C.U.I.A.

La población de pacientes comprendía mujeres 28%, 58% edad \geq 60 años (26% edad \geq 70 años), 55% pacientes que recibieron trombolíticos, 68% que recibieron inhibidores ECA, y solo 3% experimentó PCI.

Como se muestra en el Cuadro siguiente, Clopidogrel 75 mg redujo significativamente el riesgo relativo de muerte de cualquier causa por 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de reinfarto, accidente cerebrovascular o muerte por 9% ($p=0,002$).

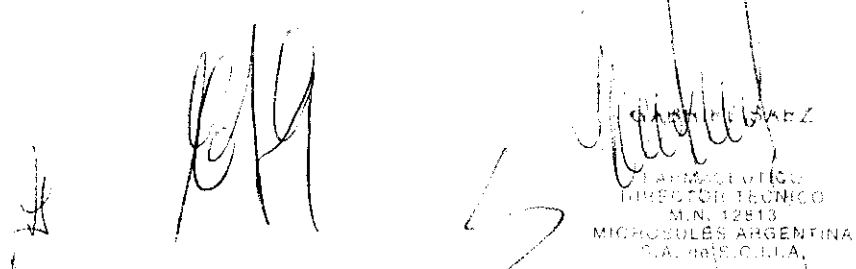
Episodios resultantes en el análisis de COMMIT

Episodio	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina) (N=22961)	Placebo (+ aspirina) (N=22891)	Índice de probabilidad (Odds ratio) (95% IC)	Valor p
Criterio compuesto de valoración: muerte, IM, o accidente cerebrovascular*	2121 (9,2%)	2310 (10,1%)	0,91 (0,86, 0,97)	0,002
Muerte	1726 (7,5%)	1845 (8,1%)	0,93 (0,87, 0,99)	0,029
IM no fatal**	270 (1,2%)	330 (1,4%)	0,81 (0,69, 0,95)	0,011
Accidente cerebrovascular no fatal**	127 (0,6%)	142 (0,6%)	0,89 (0,70, 1,13)	0,33
* La diferencia entre el criterio compuesto de valoración y la suma de muerte + IM no fatal + accidente cerebrovascular no fatal indica que 9 pacientes (2 clopidogrel y 7 placebo) sufrieron tanto un accidente cerebrovascular no fatal y un IM no fatal.				
** El IM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal excluyen a los pacientes que murieron (de cualquier causa).				

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

CAPRIE

El ensayo CAPRIE fue un estudio de 19.185 pacientes, 304 centros, internacional, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo que compara Clopidogrel 75 mg (75 mg al día) con aspirina (325 mg al día). Los pacientes



 GARCÍA SUAREZ
 FARMACIA S.C.
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROBOLÉS ARGENTINA
 S.A. S.R.L.

aleatorizados tuvieron: 1) historias recientes de infarto de miocardio (dentro de los 35 días); 2) historias 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 tratamiento aleatorizado durante un promedio de 1,6 años (máximo de 3 años).

El resultado primario del ensayo fue el tiempo a la primera ocurrencia de nuevo accidente cerebrovascular isquémico (fatal o no), nuevo infarto de miocardio (fatal o no), u otra muerte vascular. Todas las muertes que no eran fácilmente atribuibles a las causas no vasculares fueron todas clasificadas como vasculares.

Episodios resultantes en el análisis primario de CAPRIE

Pacientes	Clopidogrel 75 mg n=9599	aspirina n=9586
Accidente cerebrovascular isquémico (fatal o no)	438 (4,6%)	461 (4,8%)
IM (fatal o no)	275 (2,9%)	333 (3,5%)
Otra muerte vascular	226 (2,4%)	226 (2,4%)
Total	939 (9,8%)	1020 (10,6%)

Como se muestra en el cuadro, Clopidogrel 75 mg se asocia con una incidencia más baja de episodios resultantes, principalmente IM. La reducción relativa de riesgo general (9,8% vs. 10,6%) fue 8,7%, p=0,045. Se obtuvieron resultados similares cuando la mortalidad de todas las causas y los accidentes cerebrovasculares de todas las causas fueron contados en lugar de la mortalidad vascular y accidentes cerebrovasculares isquémicos (reducción de riesgo 6,9%). En pacientes que sobrevivieron un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el estudio, la incidencia de episodios subsiguientes fue más baja en el grupo de Clopidogrel 75 mg.

El significado estadístico que favorece a Clopidogrel 75 mg sobre la aspirina fue marginal (p=0,045). Sin embargo, debido a que la aspirina en sí misma es efectiva en la reducción de episodios cardiovasculares en pacientes con infarto

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including a large signature on the left and another on the right.

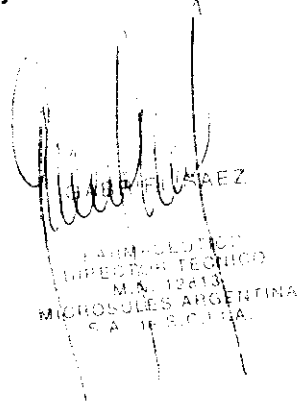
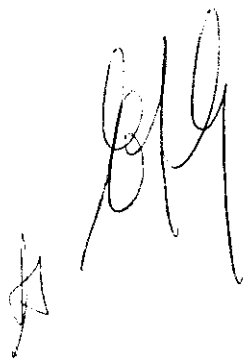
de miocardio o accidente cerebrovascular, el efecto de Clopidogrel 75 mg es sustancial.

El estudio CAPRIE incluyó una población que fue aleatorizada de acuerdo con 3 criterios de entrada. La eficacia de Clopidogrel 75 mg referente a la aspirina fue heterogénea a través de estos subgrupos aleatorizados ($p=0,043$). No está claro si esta diferencia es real o una ocurrencia casual. Aunque el ensayo de CAPRIE no se diseñó para evaluar el beneficio relativo de Clopidogrel 75 mg sobre la aspirina en los subgrupos de pacientes individuales, el beneficio pareció ser más fuerte en los pacientes que estuvieron enrolados debido a enfermedad vascular periférica (en especial aquellos que también tenían una historia de infarto de miocardio) y más débil en los pacientes con accidente cerebrovascular. En los pacientes que se enrolaron en el ensayo en la base única de un infarto de miocardio reciente, Clopidogrel 75 mg no fue numéricamente superior a la aspirina.

Carencia de beneficio establecido de Clopidogrel 75 mg más aspirina en pacientes con factores de riesgo múltiples o enfermedad vascular establecida

CHARISMA

El ensayo de CHARISMA fue un estudio de 15.603 individuos, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo que compara Clopidogrel 75 mg (75 mg al día) con placebo para la prevención de episodios isquémicos en pacientes con enfermedad vascular o factores de riesgo múltiples para aterosclerosis. Todos los individuos fueron tratados con aspirina 75-162 al día. La duración media del tratamiento fue 23 meses. El estudio falló en demostrar una reducción en la ocurrencia del criterio principal de valoración, una combinación de muerte CV, IM, o accidente cerebrovascular. Un total de 534 (6,9%) pacientes en el grupo Clopidogrel 75 mg versus 573 (7,4%) pacientes en el grupo placebo experimentaron un episodio de resultado primario ($p=0,22$). El sangrado de todas las severidades fue más común en los sujetos aleatorizados a Clopidogrel 75 mg.



ARMANDO ARAZ
FARMACÉUTICO
INGENIERO TÉCNICO
M.A. 19813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. I.P.C.I.S.A.

7175 64

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Síndrome coronario agudo

Clopidogrel 75 mg puede administrarse con o sin comida.

- Para los pacientes con SCA sin elevación de ST (AI/IMSEST), iniciar Clopidogrel 75 mg con una dosis única de carga oral de 300 mg y luego continuar en 75 mg una vez al día. Dar comienzo a la aspirina (75-325 mg una vez al día) y continuar en combinación con Clopidogrel 75 mg.
- Para los pacientes con IMEST, la dosis recomendada de Clopidogrel 75 mg es 75 mg una vez al día en forma oral, administrado en combinación con aspirina (75-325 mg una vez al día), con o sin trombolíticos. Clopidogrel 75 mg puede iniciarse con o sin una dosis de carga.

IM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

La dosis recomendada de Clopidogrel 75 mg es 75 mg una vez al día en forma oral, con o sin comida.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

La condición de metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia con disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Aunque un régimen de dosis más elevado (dosis de carga de 600 mg seguido por 150 mg una vez al día) en metabolizadores pobres aumenta la respuesta antiplaquetaria, no se ha establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes en ensayos de resultados clínicos.

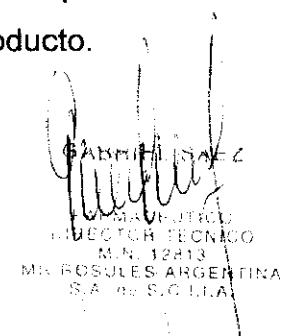
CONTRAINDICACIONES

Sangrado activo

Clopidogrel 75 mg está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Hipersensibilidad

Clopidogrel 75 mg está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (ej., anafilaxia) al clopidogrel o cualquier componente del producto.



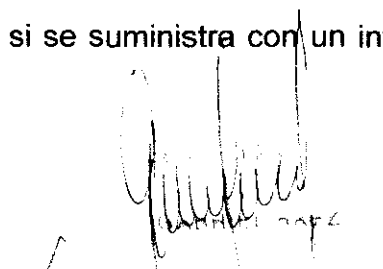
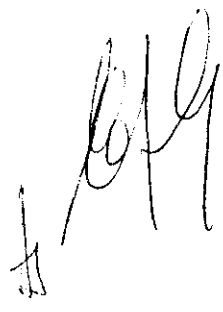
PARMILISA S.A. S.C.
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MIN. ROSALES ARGENTINA
S.A. DE S.C. S.A.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**ADVERTENCIA****EFFECTIVIDAD DISMINUIDA EN METABOLIZADORES POBRES**

La efectividad de Clopidogrel 75 mg depende de su activación a un metabolito activo por el sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19. Clopidogrel 75 mg en las dosis recomendadas forma menos de aquel metabolito y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria en pacientes que son metabolizadores pobres del CYP2C19. Los metabolizadores pobres con síndrome coronario agudo o que experimentan la intervención coronaria percutánea tratados con Clopidogrel 75 mg en las dosis recomendadas muestran índices más altos de episodios cardiovasculares que los pacientes con la función CYP2C19 normal. Están disponibles las pruebas para identificar un genotipo CYP2C19 del paciente; estas pruebas se pueden usar como ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar estrategias de tratamiento o tratamiento alternativo en pacientes identificados como metabolizadores pobres del CYP2C19.

Actividad antiplaquetaria disminuida debido al deterioro en la función CYP2C19

Clopidogrel es un profarmáco. La inhibición de la agregación plaquetaria por medio de clopidogrel se debe completamente a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo puede deteriorarse por variaciones genéticas en el CYP2C19 y por medicaciones concomitantes que interfieren con el CYP2C19. Evitar el uso concomitante de Clopidogrel 75 mg y drogas que inhiben la actividad de CYP2C19. La coadministración de Clopidogrel 75 mg con omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones que es un inhibidor de CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de Clopidogrel 75 mg si se suministra en forma concomitante o si se suministra con un intervalo de 12 horas.



LABORATORIO FARMACÉUTICO
SARL S.A. SUCURSAL TÉCNICO
M. N. 10813
MIDIOSES ARGENTINA
C.A. 10813/01

5175

16

Riesgo general de hemorragia

Las tienopiridinas, incluso Clopidogrel 75 mg, aumentan el riesgo de hemorragia. Si un paciente va a operarse y no se desea un efecto antiplaquetario, discontinuar Clopidogrel 75 mg 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que cesaron el tratamiento más de 5 días antes del CABG (bypass coronario arterial por injerto) los índices de hemorragia mayor fueron similares (índice de episodios 4,4% Clopidogrel 75 mg + aspirina; 5,3% placebo + aspirina). En los pacientes que permanecieron en el tratamiento dentro de los 5 días del CABG, el índice de hemorragia mayor fue 9,6% para Clopidogrel 75 mg + aspirina, y 6,3% para placebo + aspirina.

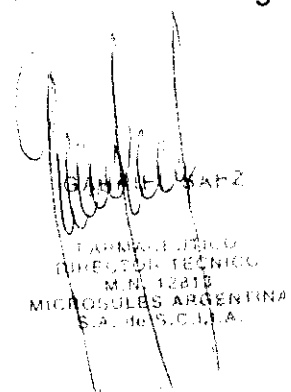
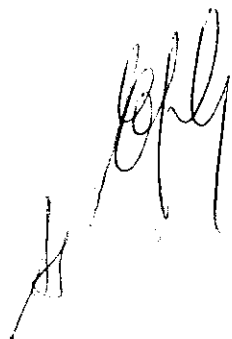
Las tienopiridinas inhiben la agregación plaquetaria durante el plazo de vida de la plaqueta (7-10 días), así que retener una dosis no será útil en el manejo de un episodio de hemorragia o en el riesgo de hemorragia asociado con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo de clopidogrel es corta, es posible restaurar la hemostasia al administrar plaquetas exógenas; sin embargo, las transfusiones de plaquetas dentro de las 4 horas de la dosis de carga o 2 horas de la dosis de mantenimiento pueden ser menos efectivas.

Discontinuación de Clopidogrel 75 mg

Evitar intervalos en el tratamiento, y si Clopidogrel 75 mg debe discontinuarse temporariamente, reiniciar tan pronto como sea posible. La discontinuación prematura de Clopidogrel 75 mg puede aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares.

Pacientes con ataque isquémico transitorio reciente (AIT) o accidente cerebrovascular

En pacientes con AIT reciente o accidente cerebrovascular que tienen un riesgo elevado de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y Clopidogrel 75 mg no ha demostrado ser más efectiva que Clopidogrel 75 mg solo, pero se ha demostrado que la combinación aumenta la hemorragia mayor.



DANIEL YAPZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12818
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C.I.A.

5175

Púrpura trombocitopénica trombótica

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), a veces fatal, después del uso de Clopidogrel 75 mg, algunas veces luego de una exposición corta (< 2 semanas). La TTP es una condición grave que requiere tratamiento urgente incluso plasmaféresis (intercambio de plasma). Se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos [RBC fragmentados] observados en el frotis periférico), hallazgos neurológicos, disfunción renal, y fiebre.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No hubo evidencia de tumorigenicidad cuando se administró clopidogrel durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis hasta 77 mg/kg por día, lo cual proporcionó exposiciones plasmáticas > 25 veces que en humanos en la dosis diaria recomendada de 75 mg.

El clopidogrel no fue genotóxico en cuatro pruebas *in vitro* (prueba de Ames, prueba de reparación de ADN en hepatocitos de rata, análisis de mutación de genes en fibroblastos de hámster chino, y análisis de cromosoma en metafase de linfocitos humanos) y en una prueba *in vivo* (prueba de micronúcleos por vía oral en ratones).

Se detectó que clopidogrel no tuvo efecto en la fertilidad de las ratas machos y hembras en dosis orales hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m²).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos en dosis hasta 500 y 300 mg/kg/día, respectivamente (65 y 78 veces la dosis diaria humana recomendada, respectivamente, en una base de mg/m²), no revelaron evidencia de fertilidad deteriorada o fetotoxicidad debido al clopidogrel. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son

FARMACIA
LABORATORIO TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. - B.O. LLTA

predictivos de una respuesta humana, Clopidogrel 75 mg debe usarse durante el embarazo sólo si claramente se necesita.

Madres lactantes

Los estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial por reacciones adversas graves del clopidogrel en niños lactantes, se debe decidir si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico

Del número total de individuos en los estudios clínicos controlados CAPRIE y CURE, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con Clopidogrel 75 mg tenían o eran mayores de 65 años de edad, y el 15% tenía o era mayor de 75 años de edad. En el COMMIT, aproximadamente el 58% de los pacientes tratados con Clopidogrel 75 mg tenían o eran mayores de 60 años, el 26% de los cuales tenían o eran mayores de 70 años de edad.

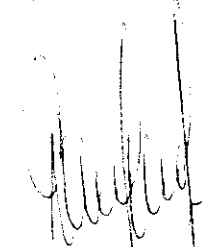
El riesgo observado de episodios de hemorragia con clopidogrel más aspirina versus placebo más aspirina por categoría de edad se provee en los Cuadros 1 y 2 para los ensayos de CURE y COMMIT, respectivamente [ver **REACCIONES ADVERSAS**]. No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa y moderada.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.



GABRIEL GARCÍA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C.U.A.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores del CYP2C19

Clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por CYP2C19. El uso concomitante de drogas que inhiben la actividad de esta enzima tiene como resultado concentraciones plasmáticas reducidas del metabolito activo de clopidogrel y una reducción en la inhibición plaquetaria. Evite el uso concomitante de drogas que inhiben el CYP2C19, ej., omeprazol [ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**].

Omeprazol

En un estudio clínico cruzado, se administró Clopidogrel 75 mg a 72 individuos sanos (dosis de carga de 300 mg seguido por 75 mg por día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que Clopidogrel 75 mg) durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel se redujo un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando Clopidogrel 75 mg y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria se redujo un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando Clopidogrel 75 mg y omeprazol se administraron juntos.

En otro estudio, se suministró a 72 individuos sanos las mismas dosis de Clopidogrel 75 mg y omeprazol pero las drogas se administraron con 12 horas de intervalo; los resultados fueron similares, indicando que la administración de Clopidogrel 75 mg y omeprazol en tiempos diferentes no evita su interacción [ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**].

Drogas antiinflamatorias no esteroides

La coadministración de Clopidogrel 75 mg y las drogas antiinflamatorias no esteroides (*NSAID*, por sus siglas en inglés) aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Warfarina (sustratos de CYP2C9)

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg por día no modificó la farmacocinética de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) o el *INR* (cociente internacional normalizado) en pacientes que reciben el tratamiento de warfarina a largo plazo, la coadministración de Clopidogrel 75 mg con warfarina

LABORATORIO
FARMACÉUTICO
INDUSTRIAL MEDUNGO
S.A. 13813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. S. C. S. R. L. A.

incrementa el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes en la hemostasia.

Sin embargo, en altas concentraciones *in vitro*, clopidogrel inhibe el CYP2C9.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones y duraciones de seguimiento ampliamente diversas, los índices de reacción adversos observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otra droga y puede que no reflejen los índices observados en la práctica.

Clopidogrel 75 mg se ha evaluado por seguridad en más de 54.000 pacientes, incluso más de 21.000 pacientes tratados durante 1 año o más. Las reacciones adversas clínicamente importantes observadas en los ensayos que comparan Clopidogrel 75 mg más aspirina con placebo más aspirina y ensayos que comparan Clopidogrel 75 mg solo con aspirina sola se plantean a continuación.

Hemorragia

CURE

En el estudio CURE, el uso de Clopidogrel 75 mg con aspirina se asoció con un incremento en el sangrado mayor (en especial gastrointestinal y en sitios de punción) comparado a placebo con aspirina (ver **Cuadro 1**). La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y sangrado fatal (0,2%) fueron iguales en ambos grupos. Otros episodios de sangrado que se informaron con más frecuencia en el grupo de clopidogrel fueron epistaxis, hematuria, y moretones. La incidencia general de hemorragia se describe en el cuadro 1.

DIRECCION DE
FARMACIA
DIRECCION TECNICA
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C. U.A.

Cuadro 1: Incidencia del estudio CURE de complicaciones de hemorragia (% pacientes)

Episodio	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina)* (n=6259)	Placebo (+ aspirina)* (n=6303)	Valor p
Sangrado mayor [†]	3,7 [‡]	2,7 [§]	0,001
Sangrado con riesgo de vida	2,2	1,8	0,13
Fatal	0,2	0,2	
Caída de hemoglobina 5 g/dL	0,9	0,9	
Requerimiento de intervención quirúrgica	0,7	0,7	
Accidentes cerebrovasculares hemorrágicos	0,1	0,1	
Requerimiento de inotrópicos	0,5	0,5	
Requerimiento de transfusión (≥ 4 unidades)	1,2	1,0	
Otro sangrado mayor	1,6	1,0	0,005
Incapacitante de manera significativa	0,4	0,3	
Sangrado intraocular con pérdida de visión significativa	0,05	0,03	
Requerimiento 2-3 unidades de sangre	1,3	0,9	
Sangrado menor [¶]	5,1	2,4	< 0,001

* Se usaron otros tratamientos estándares según fue conveniente.

[†] Con riesgo de vida y otro sangrado mayor.

[‡] La tasa de episodios de sangrado mayor para Clopidogrel 75 mg + aspirina fue dosis dependiente en la aspirina: < 100 mg = 2,6%; 100-200 mg = 3,5%; > 200 mg = 4,9%. Las tasas de episodios de sangrado mayor para Clopidogrel 75 mg + aspirina por edad fueron: < 65 años = 2,5%, ≥ 65 a < 75 años = 4,1%, ≥ 75 años = 5,9%

[§] La tasa de episodios de sangrado mayor para placebo + aspirina fue dosis dependiente en la aspirina: < 100 mg = 2,0%; 100-200 mg = 2,3%; > 200 mg = 4,0%. Las tasas de episodios de sangrado mayor para placebo + aspirina por edad fueron: < 65 años = 2,1%, ≥ 65 a < 75 años = 3,1%, ≥ 75 años = 3,6%

[¶] Condujo a la interrupción de la medicación de estudio.

Noventa y dos por ciento (92%) de los pacientes en el estudio de CURE recibieron heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM), y el índice de hemorragia en estos pacientes fue similar a los resultados generales.

GABRIEL B. GARCÍA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. 4050 C.I.I.A.

COMMIT

En el estudio COMMIT, se observaron índices similares de sangrado mayor en los grupos de Clopidogrel 75 mg y placebo, ambos de los cuales también recibieron aspirina (ver Cuadro 2).

Cuadro 2: Incidencia de episodios de hemorragia en el estudio COMMIT (% pacientes)

Tipo de sangrado	Clopidogrel 75 mg (+ aspirina) (n=22961)	Placebo (+ aspirina) (n=22891)	Valor p
Hemorragia** cerebral o no cerebral mayor*	0,6	0,5	0,59
No cerebral mayor	0,4	0,3	0,48
Fatal	0,2	0,2	0,90
Accidente cerebrovascular hemorrágico	0,2	0,2	0,91
Fatal	0,2	0,2	0,81
Otra hemorragia no cerebral (no mayor)	3,6	3,1	0,005
Cualquier hemorragia no cerebral	3,9	3,4	0,004

* Los sangrados mayores fueron hemorragias cerebrales o hemorragias no cerebrales que se consideraron que han causado muerte o han requerido transfusión.

** El índice relativo de hemorragia cerebral o no cerebral mayor fue independiente de la edad. Las tasas de episodios para Clopidogrel 75 mg + aspirina por edad fueron: < 60 years = 0,3%, ≥ 60 a < 70 años = 0,7%, ≥ 70 años = 0,8%. Las tasas de episodios para placebo + aspirina por edad fueron: < 60 years = 0,4%, ≥ 60 a < 70 años = 0,6%, ≥ 70 años = 0,7%.

CAPRIE (Clopidogrel 75 mg vs. aspirina)

En el estudio CAPRIE, la hemorragia gastrointestinal ocurrió en un índice de 2,0% en aquellos que tomaron Clopidogrel 75 mg vs. 2,7% en aquellos que tomaron aspirina; la hemorragia que requirió de hospitalización sucedió en el 0,7% y 1,1%, respectivamente. La incidencia de la hemorragia intracraneal fue 0,4% para Clopidogrel 75 mg comparado con 0,5% para la aspirina.

Otros episodios de hemorragia que se informaron con más frecuencia en el grupo de Clopidogrel 75 mg fueron epistaxis y hematoma.

GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROSOFTS ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.L.A.

Otros efectos adversos

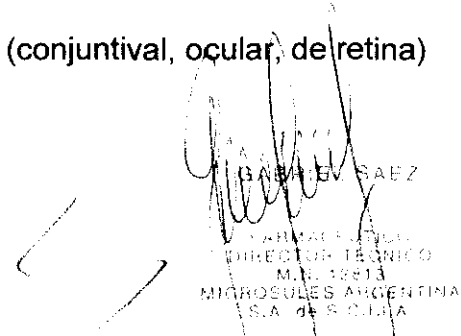

En los estudios CURE y CHARISMA, los cuales comparó Clopidogrel 75 mg más aspirina con aspirina sola, no hubo diferencia en la tasa de efectos adversos (aparte de la hemorragia) entre Clopidogrel 75 mg y placebo.

En el estudio CAPRIE, el cual comparó Clopidogrel 75 mg con aspirina, se informó prurito con más frecuencia en aquellos que tomaron Clopidogrel 75 mg. No se informó ninguna otra diferencia en la tasa de eventos adversos (aparte de la hemorragia).

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posaprobación de Clopidogrel 75 mg. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria de una población de un tamaño desconocido, no siempre es posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición farmacológica.

- **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:** agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, por sus siglas en inglés)
- **Trastornos gastrointestinales:** hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con resultado fatal, colitis (inclusive colitis linfocítica o ulcerativa) pancreatitis, estomatitis
- **Trastornos generales y condición del sitio de administración:** fiebre, hemorragia de la herida quirúrgica
- **Trastornos hepato biliares:** insuficiencia hepática aguda, hepatitis (no infecciosa), prueba de la función hepática anormal
- **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero
- **Trastornos musculoesqueléticos, tejido conectivo y óseos:** hemorragia musculoesquelética, mialgia, artralgia, artritis
- **Trastornos del sistema nervioso:** trastornos del gusto, hemorragia intracraneal fatal
- **Trastornos oculares:** hemorragia ocular (conjuntival, ocular, de retina)



BARBARA SAEZ
FARMACIA SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.B. 28913
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

- **Trastornos psiquiátricos:** confusión, alucinaciones
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemorragias del tracto respiratorio
- **Trastornos renales y urinarios:** glomerulopatía, niveles de creatinina aumentados
- **Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:** rash maculopapular o eritematoso, urticaria, dermatitis ampollar, eczema, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, sangrado cutáneo, liquen plano
- **Trastornos vasculares:** vasculitis, hipotensión

SOBREDOSIFICACIÓN

La inhibición plaquetaria por Clopidogrel 75 mg es irreversible y durará durante la vida de la plaqueta. La sobredosis después de la administración de clopidogrel puede tener como resultado complicaciones hemorrágicas. Una dosis oral única de clopidogrel en 1500 o 2000 mg/kg fue letal para los ratones y para las ratas y en 3000 mg/kg para los babuinos. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos, prostración, respiración dificultosa, y hemorragia gastrointestinal en animales.

En base a la viabilidad biológica, la transfusión de plaquetas puede restaurar la capacidad de coagulación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

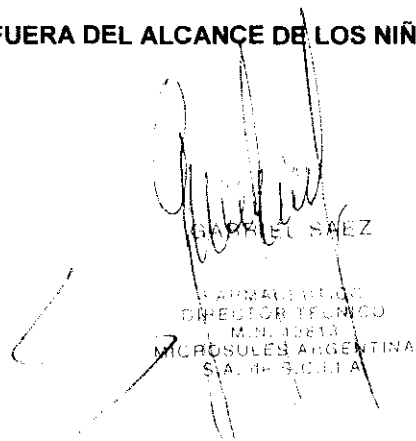
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel.: (0221) 451-5555

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



DARIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.B. 1981
MICROSULES ARGENTINA
S.A. DE S.C. S.R.L.A.

5175 29

CONSERVACIÓN

Conservar en sitio seco, a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Envases de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO: 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.789

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

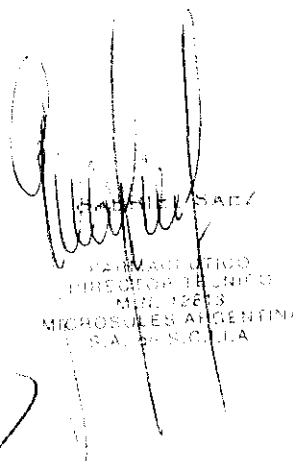
B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Hipólito Irigoyen 3769/71- CABA

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.