



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-11317314-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-11317314-APN-DGA#ANMAT 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.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MICRO-CAPE / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg; aprobada por Certificado N° 56.396.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MICRO-CAPE / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg; el

nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-62809567-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-62810153-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.396, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-11317314-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.09.30 09:56:18 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.30 09:56:20 -0300'

## Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

**MICRO-CAPE 75**  
**CLOPIDOGREL 75 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Crospovidona, Hidroxipropilmetilcelulosa/lactosa/triacetina/dióxido de titanio (Opadry II Y-30-18037), Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Amarillo ocaseo laca aluminica, Lactosa anhidra

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiagregante plaquetario. Antitrombótico. Código ATC: B01ACO4

### 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

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
M. DROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.

desconoce el beneficio para los pacientes que experimentan la intervención coronaria percutánea primaria.

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 P2Y<sub>12</sub> 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 P2Y<sub>12</sub> 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 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 ( $\geq 75$  años) e individuos jóvenes sanos tuvieron efectos similares en la agregación plaquetaria.

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Después de dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg 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 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***



GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MOROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

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 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> y ABC, respectivamente.

### **Eliminación**

Después de una dosis oral de clopidogrel <sup>14</sup>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.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



Luego de una dosis única, oral de 75 mg, clopidogrel tiene un vida media de 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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

establecido en los ensayos de resultados clínicos un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

**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 <sub>máx</sub> (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 (%) <sup>†</sup>	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-

 GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M N 12813  
CORDOBA ARGENTINA

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



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 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.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.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)
<b>Resultado primario</b>	582 (9,3%)	719 (11,4%)	20%
(muerte cardiovascular, IM, accidente cerebrovascular)			(10,3, 27,9) $p < 0,001$
<b>Todos los episodios de resultados individuales:†</b>			
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).

  
**GABRIEL SAEZ**  
 FARMACEUTICO  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 12813  
 MICROFARMACIA S.A. de S.C. S.R.L.




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 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 esteroideas 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.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M N 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.F.A.



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

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**

GABRIEL SAEZ  
 FARMACEUTICO  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 12813  
 MICROFUSILES ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.L.A.

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 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.

GABRIEL SAEZ  
 FARMACEUTICO  
 DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 12813  
 MIDROSULEZ ARGENTINA  
 S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



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 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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M N 12813  
BUENOS AIRES, ARGENTINA

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



todas las severidades fue más común en los sujetos aleatorizados a Clopidogrel 75 mg.

## **POSOLOGÍA 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.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR GENERAL  
MOROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

### **Hipersensibilidad**

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

Insuficiencia hepática grave.

### **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.

### **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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO  
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



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.

#### **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.

#### **Hemofilia adquirida**

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

#### **Infarto cerebral isquémico reciente**

Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

#### **Intolerancia a la lactosa**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **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

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MOROSU, BUENOS AIRES, ARGENTINA

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

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/m<sup>2</sup>).

## **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/m<sup>2</sup>), 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 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**

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



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.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**


### *Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:*

Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.

### *Anticoagulantes orales:*

No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
S.A. de S.C.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.

*Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:*

Clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

*Ácido acetilsalicílico (AAS):*

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

*Heparina:*

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

*Trombolíticos:*

La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
M. ROSALES ARGENTINA  
S.A. de S.C.U.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS.

#### *AINE:*

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINE, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento de riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.

#### *Interacciones con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS:*

Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

#### *Otros tratamientos concomitantes*

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

Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19

Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, por ejemplo, omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

#### *Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):*

La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M. N. 12813

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos:

Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
M.D. ROSALES, ADOLESCENCIA

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios *in vitro* han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucuronido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Aparte de la información sobre las interacciones medicamentosas específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos que reducen el colesterol, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más.

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en varios estudios clínicos así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardíacos				Síndrome Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel), síndrome de



				insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados

				anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, Eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

\* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia "no conocida".

GABRIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
M. 12813  
M. ROSALES ARGENTINA

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



\* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia "no conocida".

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de MICRO-CAPE 75 a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **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.**

## CONSERVACIÓN

Conservar 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° 56.396

**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](http://www.microsules.com.ar)**

Elaborado en:

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TECNICO  
M.N. 12813  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S.C.I.I.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-11317314- MICROSULES - Prospectos - Certificado N56396

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 12:27:19 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 12:27:35 -03'00'

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

**MICRO-CAPE 75**

**CLOPIDOGREL 75 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es MICRO-CAPE 75 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MICRO-CAPE 75
3. Cómo tomar MICRO-CAPE 75
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MICRO-CAPE 75
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es MICRO-CAPE 75 y para qué se utiliza

MICRO-CAPE 75 pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre, y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



MICRO-CAPE 75 se administra en adultos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) endurecidos, un proceso conocido como aterotrombosis, y que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito MICRO-CAPE 75 para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:

- sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterosclerosis), y
- ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio”. Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).
- tiene un latido del corazón irregular, una enfermedad llamada “fibrilación auricular”, y no puede tomar medicamentos conocidos como “anticoagulantes orales” (antagonistas de la vitamina K) que previenen la formación de nuevos coágulos e impiden el crecimiento de los coágulos que existen. Le habrán dicho que los “anticoagulantes orales” son más eficaces que el ácido acetilsalicílico o que el uso combinado de MICRO-CAPE 75 y el ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito MICRO-CAPE 75 más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar “anticoagulantes orales” y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MICRO-CAPE 75**

### **No tome MICRO-CAPE 75:**

- Si es alérgico a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ  
FARMACIA SAEZ  
DISTRIBUIDORA  
PROSUL ES ANDERINA  
S.A. de S.C.I.A.

- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

Si cree que algo de esto puede afectarle, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar MICRO-CAPE 75.

### **Advertencias y precauciones**

Antes de empezar el tratamiento con micro-cape 75 informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:

Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago).

Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).

- Ha sufrido una herida grave recientemente.

Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).

Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.

- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.

- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.

- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.


Durante el tratamiento con MICRO-CAPE 75:

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura Trombótica Trombocitopénica o PTT) que incluya fiebre y hematomas (moratones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia).

- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el modo en que actúa el medicamento, ya que este previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

  
DRA. DANIEL SAEZ  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR LEGAL  
M. N. 12819  
A. PROSULFEE ARGENTINA  
S.A. de S.O.L.I.A.



cortarse durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si está preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico.

- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe administrarse a niños porque no es eficaz.

### **Toma de MICRO-CAPE 75 con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel o viceversa.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

-medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia como:

- anticoagulante orales, medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea,
- antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina, o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario,
- un inhibidor de la recaptación de serotonina (como fluoxetina o fluvoxamina y otros fármacos del mismo tipo), medicamentos utilizados normalmente para el tratamiento de la depresión,
- omeprazol o esomeprazol, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
- fluconazol o voriconazol, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas.
- efavirenz, un medicamento para el tratamiento de las infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana),
- carbamazepina, un medicamento para tratar algunas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento para la depresión,
- repaglinida, medicamento para el tratamiento de la diabetes,
- paclitaxel, medicamento para el tratamiento del cáncer.

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECCION TECNICO  
MICRO-CAPE 75  
S.A. de S.C.I.L.A.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito MICRO-CAPE 75 en combinación con ácido acetilsalicílico (aspirina), sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

#### **Toma de MICRO-CAPE 75 con alimentos y bebidas**

MICRO-CAPE 75 puede tomarse con y sin alimentos.

#### **Embarazo y lactancia**

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo.

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar MICRO-CAPE 75. Si se queda embarazada mientras está tomando MICRO-CAPE 75 consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento.

Si está dando el pecho o planea hacerlo, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que MICRO-CAPE 75 altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

#### **Micro-cape 75 contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar MICRO-CAPE 75**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada, incluso para los pacientes con una enfermedad llamada "fibrilación auricular" (un latido cardiaco irregular), es de un comprimido con 75 mg de Clopidogrel al día, administrado por vía oral con o sin alimentos y a la misma hora cada día.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ  
DRA.  
FARMACÉUTICO  
LABORATORIO  
S.A. de S.C.I.I.A.



Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto), su médico puede prescribirle 300 mg de Clopidogrel (4 comprimidos de 75 mg) para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis recomendada es de un comprimido de 75 mg de MICRO-CAPE 75 al día, tal como se describe anteriormente.

Deberá tomar MICRO-CAPE 75 durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

#### **Si toma más MICRO-CAPE 75 del que debe**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia. Vea la información en **Sobredosificación, punto 6**.

#### **Si olvidó tomar MICRO-CAPE 75**

Si olvida tomar una dosis de MICRO-CAPE 75, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento en que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido inmediatamente y el siguiente a la hora habitual.

Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con MICRO-CAPE 75**

**No interrumpa su tratamiento a menos que su médico así se lo indique.** Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:**

- fiebre, signos de infección o cansancio extremo. Estos síntomas pueden deberse a un raro

GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR GENERAL

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

descenso de algunas células de la sangre.

- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión.

- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel.

Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

**El efecto adverso más frecuente notificado con clopidogrel es la hemorragia.** La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, magulladuras, hematomas (sangrado anormal o moratones bajo la piel), hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un reducido número de casos de: hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

#### **Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando MICRO-CAPE 75**

Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por su hemorragia, consulte con su médico inmediatamente.

#### **Otros efectos adversos incluyen:**

*Efectos adversos frecuentes: (pueden afectar 1 de cada 10 personas)*

Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

*Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):*

Dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, picor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

*Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):*

Vértigo, aumento de las mamas en los varones.

*Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):*

Ictericia; dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas (por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general repentino hasta el desvanecimiento); hinchazón de la boca;

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT



ampollas en la piel, alergia en la piel; inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor de las comidas;

*Efectos adversos con frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):*

Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal.

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

### **Comunicación de efectos adversos**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de MICRO-CAPE 75 a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.**

### **5. Conservación de MIRO-CAPE 75**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C - 30° C.

Proteger de la luz

No usar una vez superada la fecha de vencimiento informada en el envase. Esta corresponde al último día del mes que se indica.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

*Excipientes:* Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Crospovidona,

Hidroxipropilmetilcelulosa/lactosa/triacetina/dióxido de titanio (Opadry II Y-30-18037), Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Amarillo ocaso laca alumínica, Lactosa anhidra

  
GABRIEL SAEZ  
FARMACEUTICO  
DIRECCION TECNICA  
MICROSULES ARGENTINA  
S.A. de S. R. L.

IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT

## **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.**

## **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 el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.396

**Director Técnico:** 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) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



IF-2019-11574348-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-11317314- MICROSULES - Inf pacientes - Certificado N56396.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 12:28:23 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 12:28:24 -0300'