



I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

Degregan+ASA100® Presentación Combo

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Clopidogrel (Degregan®)

Ácido Acetilsalicílico (ASA 100®)

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Forma farmacéutica:

Degregan®: Tableta de liberación inmediata.

Asa 100®: Tableta de liberación retardada.



Fórmula:

Degregan®

Cada tableta contiene:

Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg

de Clopidogrel

Excipiente cbp 1 tableta

ASA 100®

Cada tableta contiene:

Ácido acetilsalicílico 100 mg

Excipiente cbp 1 tableta

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Degregan+ASA100® es una combinación de medicamentos útil para la continuación del tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo que ya están tomando tanto Clopidogrel como Ácido Acetilsalicílico (AAS).

Degregan+ASA100® está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos:

- En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST), incluyendo pacientes que serán tratados médicamente y aquellos que serán manejados con intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de revascularización coronaria (CABG), se ha demostrado que Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico disminuyen la frecuencia del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, o evento cerebrovascular, así como la frecuencia del punto final combinado de muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio, evento cerebrovascular o isquemia refractaria.
- En pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST se ha demostrado que Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico (AAS) reducen la frecuencia de muerte por cualquier causa y la frecuencia del punto final combinado de muerte, reinfarto o evento cerebrovascular.
- Colocación de endoprótesis coronaria (stent): Degregan+ASA100® está indicado como tratamiento coadyuvante para la profilaxis de una trombosis subaguda posterior a la colocación de stent.

V. CONTRAINDICACIONES.

Debido a la presencia de ambos componentes del producto, Degregan+ASA100® está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes del producto.
- Insuficiencia hepática severa.
- Sangrado patológico activo, por ejemplo, de úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Lactancia (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).



Adicionalmente, debido a la presencia de Ácido Acetilsalicílico, su uso también está contraindicado:

- En pacientes con alergia conocida a AINEs y pacientes con síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales.
- En pacientes con insuficiencia renal severa.
- En el tercer trimestre de embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

VI. PRECAUCIONES GENERALES.

Sangrado y desórdenes hematológicos: Debido al riesgo de sangrado y eventos hematológicos indeseables, se deberá considerar la toma de una biometría hemática completa y/o los estudios que sean necesarios, siempre que los síntomas clínicos sugestivos de sangrado surjan durante el curso del tratamiento (véase Reacciones secundarias y adversas). La administración concomitante de Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico con warfarina no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de sangrado (véase Interacciones medicamentosas y de otro género). Así como en la combinación de 2 agentes antiplaquetarios, Degregan+ASA100[®] debe ser usado con precaución en pacientes que puedan tener un riesgo mayor de sangrado por trauma, cirugía u otras condiciones patológicas y en pacientes que están bajo tratamiento con otro analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), entre los que se incluyen inhibidores de la Cox-2, heparina, glucoproteína, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes si llegan a desarrollar signos de sangrado, inclusive sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardiacos invasivos o cirugía. No se recomienda la administración concomitante de Degregan+ASA100[®] y warfarina, ya que se puede incrementar la intensidad del sangrado (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Si el paciente es candidato a someterse a una cirugía electiva y no se desea mantener un efecto antiplaquetario, deberá interrumpirse la administración de Degregan+ASA100[®] 7 días antes de la cirugía.

Degregan+ASA100[®] prolonga el tiempo de sangrado y debe ser usado con precaución en pacientes que tienen lesiones con tendencia a sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares).

Los pacientes también deben estar informados que puede tomar más tiempo del usual para detener un sangrado mientras están recibiendo Degregan+ASA100[®], y que deben reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico. Antes de someterse a cualquier procedimiento quirúrgico o recibir un nuevo tratamiento, es necesario que los pacientes informen a sus médicos y dentistas que están tomando Degregan+ASA100[®], así como antes de recibir un nuevo tratamiento.

Evento cerebrovascular isquémico reciente: En pacientes con un ataque isquémico transitorio reciente o un evento cerebrovascular que están en riesgo de eventos isquémicos recurrentes, se ha demostrado que la combinación de Ácido Acetilsalicílico y Clopidogrel aumenta las hemorragias graves. Por lo tanto, esta combinación debe ser tomada con precaución aparte de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser benéfica.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT): Se ha reportado muy raramente púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) después del uso de Clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere de tratamiento rápido, incluyendo plasmaféresis (Intercambio de plasma).

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19):

Farmacogenética: Con base en la información disponible en la literatura, los pacientes con una disminución genética de la función de CYP2C19, tienen una menor exposición al metabolito activo de Clopidogrel y disminución de las respuestas antiplaquetarias, y generalmente, exhiben una incidencia mayor de eventos



cardiovasculares después de haber sufrido un infarto del miocardio, comparativamente con los pacientes que tienen una función normal del CYP2C19 (Véase Farmacocinética, Farmacogenética).

Insuficiencia Renal: Degregan+ASA100[®] no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia renal severa. Es limitada la experiencia terapéutica con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Por lo tanto, Degregan+ASA100[®] debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia Hepática: Degregan+ASA100[®] no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada, los cuales pueden tener diátesis hemorrágica. Por lo tanto, Degregan+ASA100[®] debe ser usado con precaución en esta población.

Deben administrarse con precaución los medicamentos que puedan provocar lesiones gastrointestinales (como, por ejemplo, Ácido Acetilsalicílico y AINEs).

Debido a la presencia de Ácido Acetilsalicílico, se requiere precaución en pacientes con:

- Historia de asma o enfermedades alérgicas debido a que pueden tener un riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad.
- Gota, debido a que dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico incrementan las concentraciones de uratos.
- Existe una posible asociación entre Ácido Acetilsalicílico y el síndrome de Reye cuando se administra Ácido Acetilsalicílico a niños. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.

Gastrointestinal (GI): Degregan+ASA100[®] debe ser usado con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas gastrointestinales superiores menores ya que éstos pueden deberse a ulceración gástrica y conducir a hemorragia gástrica.

Pueden ocurrir eventos secundarios gastrointestinales incluyendo dolor de estómago, pirosis, náuseas, vómito y sangrado GI. Aun cuando pueden presentarse síntomas menores en el tracto GI superior, tales como la dispepsia, que es frecuente y puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento, el médico debe permanecer alerta ante signos de ulceración y sangrado, aun en ausencia de síntomas GI previos.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de efectos secundarios GI, así como de cuales medidas se deben tomar si los llegan a presentar.

No deben tomar este medicamento los pacientes con afecciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de la glucosa y galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas: Degregan+ASA100[®] no tiene influencia (o es insignificante) sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias.

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Degregan+ASA100[®] durante el embarazo. Degregan+ASA100[®] no debe ser utilizado en los dos primeros trimestres del embarazo, a menos que la condición clínica de la mujer requiera del tratamiento de Clopidogrel en combinación con Ácido Acetilsalicílico. Debido a la presencia de Ácido Acetilsalicílico, Degregan+ASA100[®] está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia: Debido a que se sabe que el Ácido Acetilsalicílico es excretado en la leche humana materna, los estudios en ratas han demostrado que Clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche, por lo que no debe administrarse Degregan+ASA100[®] durante la lactancia.



VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Experiencia de estudios clínicos: Clopidogrel ha sido evaluado en más de 44,000 pacientes incluyendo a más de 30,000 pacientes tratados con Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico, y con más de 12,000 pacientes tratados durante 1 año o más. Los efectos adversos clínicamente importantes que se observaron en los 4 estudios principales, el estudio CAPRIE (un estudio que compara a Clopidogrel solo vs. Ácido Acetilsalicílico) y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan a Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico vs. Ácido Acetilsalicílico solo), éstos se describen a continuación. En general, la dosis de 75 mg/día de Clopidogrel fue similar a la dosis de 325 mg/día de Ácido Acetilsalicílico 325 en el estudio CAPRIE, independientemente de la edad, género y raza.

El sangrado es la reacción más común reportada tanto en estudios clínicos como en la experiencia postcomercialización, este efecto es reportado con mayor frecuencia durante el primer mes de tratamiento.

Trastornos hemorrágicos: En el estudio CAPRIE, en pacientes tratados ya sea con Clopidogrel o Ácido Acetilsalicílico, la incidencia global de cualquier tipo de sangrado fue del 9.3%. La incidencia de casos severos fue de 1.4% con Clopidogrel, y de 1.6% con Ácido Acetilsalicílico.

En pacientes que recibieron Clopidogrel, la incidencia de sangrado gastrointestinal ocurrió con una tasa del 2.0% y requirió hospitalización en el 0.7%. En pacientes que recibieron Ácido Acetilsalicílico, las tasas correspondientes fueron de 2.7 y 1.1%, respectivamente.

La incidencia de otros sangrados fue más elevada en pacientes que recibieron Clopidogrel en comparación con Ácido Acetilsalicílico (7.3% versus 6.5%). Sin embargo, la incidencia de eventos severos fue similar en ambos grupos de tratamiento (0.6% versus 0.4%). Los eventos más frecuentemente reportados en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura/hematomas y epistaxis. Otros eventos reportados con menor frecuencia fueron: hematomas, hematuria y sangrado ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0.4% en pacientes que recibieron Clopidogrel y de 0.5% en pacientes que recibieron Ácido Acetilsalicílico.

En el estudio CURE, la administración de Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico en comparación con Ácido Acetilsalicílico solo no estuvo asociada con un incremento estadísticamente significativo en sangrados que ponen en peligro la vida (tasa de eventos del 2.2% vs. 1.8%) o hemorragias fatales (0.2% vs. 0.2%), pero el riesgo de sangrados mayores, menores y otros sangrados fue significativamente más elevado con Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico: sangrados mayores que no amenazan la vida (1.6% Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico vs. 1.0% Ácido Acetilsalicílico solo), sangrado gastrointestinal primario y en sitios de punción y sangrados menores (5.1% Clopidogrel más Ácido Acetilsalicílico vs. 2.4% Ácido Acetilsalicílico solo). La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0.1% en ambos grupos.

La tasa de eventos de sangrado mayor con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico fue dependiente de la dosis de Ácido Acetilsalicílico (< 100 mg: 2.6%; 100-200 mg: 3.5%; > 200 mg: 4.9%), así como la tasa de eventos de sangrados mayores con Ácido Acetilsalicílico solo (< 100 mg: 2.0%; 100-200 mg: 2.3%; > 200 mg: 4.0%).

El riesgo de sangrado (que pone en peligro la vida, mayores, menores y otros) disminuyó durante el curso del estudio: 0-1 meses [Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico: 599/6,259 (9.6%); Ácido Acetilsalicílico solo: 413/6,303 (6.6%)], 1-3 meses [Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico: 276/6,123 (4.5%); Ácido Acetilsalicílico solo: 144/6,168 (2.3%)], 3-6 meses [Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico: 228/6,037 (3.8%); Ácido Acetilsalicílico solo: 99/6,048 (1.6%)], 6-9 meses [Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico: 162/5,005 (3.2%); Ácido Acetilsalicílico solo: 74/4,972 (1.5%)], 9-12 meses [Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico: 73/3,841 (1.9%); Ácido Acetilsalicílico solo: 40/3,844 (1.0%)].

No hubo exceso de sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a la cirugía de revascularización coronaria en pacientes que abandonaron el tratamiento durante más de 5 días previos a la cirugía (4.4% Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico vs. 5.3% Ácido Acetilsalicílico solo). En pacientes que continuaron con el



tratamiento dentro de los 5 días de la cirugía de revascularización coronaria, la tasa de eventos fue del 9.6% con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico, y 6.3% con placebo + Ácido Acetilsalicílico.

Tabla 1. CURE incidencia de complicaciones por sangrado (% pacientes)

Evento	Clopidogrel (+AAS) ^a (n = 6259)	Placebo (+AAS) ^a (n = 6303)	Valor de p
Sangrado mayor ^b	3.7 ^c	2.7 ^d	0.001
Que amenaza la vida	2.2	1.8	0.13
Fatal	0.2	0.2	
Disminución g/dL hemoglobina	0.9	0.9	
Que requiere cirugía	0.7	0.7	
EVC hemorrágico	0.1	0.1	
Que requiere inotrópicos	0.5	0.5	
Que requiere transfusión (≥ 4 unidades)	1.2	1	
Otros sangrados mayores	1.6	1	0.005
Inhabilitación significativa	0.4	0.3	
Intraocular con pérdida significativa de visión	0.05	0.03	
Que requiere 2 a 3 unidades de sangre	1.3	0.9	
Sangrado menor	5.1	2.4	< 0.001

^a Otros tratamientos estándares fueron usados en forma indicada.

^b Que amenaza la vida y otros sangrados mayores.

^c Evento mayor de sangrado de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico fue dosis dependiente sobre Ácido Acetilsalicílico: < 100 mg = 2.6%; 100-200 mg = 3.5%; > 200 mg = 4.9%.

Eventos mayores de sangrado de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico por edad: < 65 años = 2.5%, ≥ 65 a < 75 años = 4.1%, ≥ 75 años 5.9%.

^d Evento mayor de sangrado de placebo + Ácido Acetilsalicílico fue dosis dependiente sobre Ácido Acetilsalicílico: < 100 mg = 2.0%; 100-200 mg = 2.3%; > 200 mg = 4.0%.

Eventos mayores de sangrado de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico por edad: 65 años = 2.1% ≥ 65 años = 3.1%, ≥ 75 años = 3.6%. Condujeron a interrupción del medicamento en el estudio

En el estudio CLARITY hubo un incremento en el número total de sangrados en el grupo tratado con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico (17.4%) versus el grupo que estaba tomando Ácido Acetilsalicílico sólo (12.9%).

La incidencia de sangrado importante fue similar entre los grupos (1.3% versus 1.1% para el grupo que recibió Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico y el grupo que estaba tomando Ácido Acetilsalicílico solo, respectivamente). Esto fue consistente a través de los subgrupos de pacientes definidos por las características basales y tipo de terapia fibrinolítica o heparina. La incidencia de sangrado fatal (0.8% versus 0.6% en el grupo tratado con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico y el grupo que estaba tomando Ácido Acetilsalicílico solo, respectivamente) y hemorragia intracraneal (0.5% versus 0.7% en el grupo tratado con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico y el grupo que estaba tomando Ácido Acetilsalicílico solo, respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT, la tasa total de sangrado importante no cerebral o sangrado cerebral fue bajo y similar entre ambos grupos como se muestra en la tabla 2.



Tabla 2. Número (%) de pacientes con eventos de sangrado en COMMIT

Tipo de sangrado	Clopidogrel (+AAS) (N = 22961)	Placebo (+AAS) (n = 22891)	Valor de p
Sangrado mayor no cerebral o cerebral	136 (0.6%)	125 (0.5%)	0.59
Mayor no cerebral	82 (0.4%)	73 (0.3%)	0.48
Fatal	36 (0.2%)	37 (0.2%)	0.9
EVC hemorrágico	55 (0.2%)	56 (0.2%)	0.91
Fatal	39 (0.2%)	41 (0.2%)	0.81
Otros sangrados no cerebrales (no mayores)	831 (3.6%)	721 (3.1%)	0.005
Cualquier sangrado no cerebral	896 (3.9%)	777 (3.4%)	0.004

^a Los sangrados mayores son sangrados cerebrales o no cerebrales que se piensa causaron la muerte o requirieron transfusión.

^b La tasa relativa de sangrado mayor no cerebral o cerebral fue independiente de la edad. La tasa de eventos para Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico por edad fue: < 60 años = 0.3% ≥ 60 a < 70 años = 0.7%, ≥ 70 años, 0.8%. La tasa de eventos para placebo + ASA por edad fue: < 60 años = 0.4%, ≥ 60 a < 70 años = 0.6%, ≥ 70 años = 0.7%.

En el estudio ACTIVE-A la tasa de sangrado mayor fue más elevada en el grupo de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico en comparación con el grupo de placebo+ Ácido Acetilsalicílico (6.7% vs. 4.3%). Los sangrados mayores fueron en mayor medida extracraneales en ambos grupos (5.3% en el grupo de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico; 3.5% en el grupo de placebo + Ácido Acetilsalicílico), principalmente sangrados del tracto gastrointestinal. Hubo un exceso de hemorragia intracraneal en el grupo de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico comparada con el grupo de placebo+ Ácido Acetilsalicílico (1.4% vs. 0.8% respectivamente).

No existió diferencia estadísticamente significativa en las tasas de sangrado fatal y evento cerebrovascular hemorrágico entre los grupos.



Tabla 3. Número (%) de pacientes con sangrado en ACTIVE A

Sangrado	No. (%) con evento			
	Clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)	HR (%) (95% IC)	Valor de p
Mayor a, b	251 (6.7)	1624 (4.3)	1.6 (1.3 a 1.9)	< 0.0001
Severo a, b	190 (5.0)	122 (3.2)	1.6 (1.3 a 2.0)	< 0.0001
Fatal	42 (1.1)	27 (0.7)	1.6 (1.0 a 2.5)	0.068
Hemorragia intracraneal (HIC) a, b	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 a 2.9)	0.0056
Menor	408 (10.8)	175 (4.6)	2.4 (2.0 a 2.9)	< 0.0001
Cualquiera b	1014 (26.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 a 1.8)	< 0.000

^a Como fue adjudicado.

^b Incluye 1 paciente con un EVC isquémico adjudicado a hemorrágico, pero no sangró HIC. Incluye EVC hemorrágico y hematoma subdural.

^c Eventos mayores de sangrado de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico por edad: < 65 años = 3.3%, ≥ 65 a < 75 años = 7.1%, ≥ 75 años 8.3%.

Eventos mayores de sangrado solamente para Ácido Acetilsalicílico solamente por edad fueron: < 65 años = 1.9%, < 65 a < 75 años = 3.9%, ≥75 años 6.0%.

Trastornos hematológicos: En el estudio CAPRIE, la neutropenia severa (< 0.45 x 10⁹/L) se observó en 4 pacientes (0.04%) los cuales recibieron Clopidogrel y en 2 pacientes (0.02%) que recibieron Ácido Acetilsalicílico. Dos de los 9,599 pacientes que recibieron Clopidogrel y ninguno de los 9,586 pacientes que recibieron Ácido Acetilsalicílico tenían cifras de neutrófilos de cero. Con el tratamiento de Clopidogrel se presentó un caso de anemia aplásica.

La incidencia de trombocitopenia severa (< 80 x 10⁹/L) fue del 0.2% con Clopidogrel y del 0.1% con Ácido Acetilsalicílico. Casos muy raros de conteo de plaquetas ≤ 30 x 10⁹/L han sido reportados.

En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes con trombocitopenia o neutropenia fue similar en ambos grupos.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes del fármaco registradas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT con una incidencia ≥ 0.1%, así como todas las reacciones adversas graves y relevantes se enlistan a continuación, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Su frecuencia se define utilizando las siguientes convenciones: comunes (> 1/100, < 1/10); no comunes (> 1/1,000, < 1/100); raras (> 1/10,000, < 1/1,000).

Trastornos del sistema nervioso periférico y central:

No comunes: cefalea, mareos y parestesia.

Raro: vértigo.

Trastornos del sistema gastrointestinal:

Común: dispepsia, dolor abdominal, diarrea.

No común: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.



Trastornos plaquetarios, de sangrado, de coagulación:

No común: prolongación en el tiempo de sangrado y disminución de las cifras plaquetarias.

Trastornos de la piel y anexos:

No común: exantema y prurito.

Trastornos en leucocitos y sistema reticuloendotelial:

No común: leucopenia, disminución de las cifras de neutrófilos y eosinofilia.

Experiencia post-comercialización: Además de la experiencia del estudio clínico con Clopidogrel ya sea solo o en combinación con Ácido Acetilsalicílico, la siguiente es una lista de las reacciones adversas reportadas con Clopidogrel o Ácido Acetilsalicílico.

Clopidogrel: Además de la experiencia en los estudios clínicos se han reportado espontáneamente las siguientes reacciones adversas. Para Clopidogrel dentro de cada sistema de órganos (Clasificación de MedDRA) las reacciones adversas se encuentran clasificadas bajo el encabezado de frecuencia. "Muy raro" corresponde a < 1/10,000. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Todos los reportes espontáneos con Clopidogrel han sido registrados con una frecuencia muy rara. No está disponible la tasa de incidencia para Ácido Acetilsalicílico

Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático:

- Muy raros: casos serios de sangrado, principalmente cutáneos, músculo-esqueléticos, oculares (conjuntival, ocular, retinal) y sangrados del tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y hemorragia de herida operatoria; casos de sangrado con desenlace fatal (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).
- Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Trastornos del sistema inmune:

- Muy raros: reacciones anafilactoides enfermedad del suero.

Trastornos psiquiátricos:

- Muy raros: confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:

- Muy raros: trastornos del sentido del gusto.

Trastornos vasculares:

- Muy raros: vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

- Muy raros: broncoespasmo, neumonitis intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

- Muy raros: pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepato biliares:

- Muy raros: insuficiencia hepática aguda, hepatitis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

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



Trastornos músculo-esqueléticos, de tejido conectivo y óseo:

– Muy raros: artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios:

– Muy raro: glomerulopatía.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:

– Muy raro: fiebre.

Trastornos en estudios de investigación:

- Muy raros: pruebas de función hepática anormales, incremento de la creatinina en sangre.

Ácido Acetilsalicílico: Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en información publicada para Ácido Acetilsalicílico; la frecuencia es desconocida:

Trastornos del sistema inmune: Shock anafiláctico, empeoramiento de los síntomas alérgicos de la alergia a los alimentos.

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia intracraneal.

Trastornos del metabolismo y nutricionales: Hipoglucemia, gota.

Trastornos del oído y del laberinto: Pérdida de la audición o tinnitus.

Trastornos gastrointestinales: Úlcera/perforaciones gastroduodenales, síntomas gastrointestinales superiores como gastralgia.

Trastornos hepatobiliares: Elevación de enzimas hepáticas, lesión hepática, principalmente de tipo hepatocelular.

Trastornos urinarios y renales: Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico, o bajo tratamiento concomitante con diuréticos).

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel, trombolíticos y heparinas fue evaluada en los pacientes con infarto agudo del miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar al observado cuando los agentes trombolíticos y la heparina fueron administrados concomitantemente con Ácido Acetilsalicílico (véase Reacciones secundarias y adversas). La seguridad de la administración concomitante de Degregan+ASA100[®] con otros agentes trombolíticos no ha sido establecida formalmente y deberá realizarse con precaución (véase Precauciones generales).

Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa: Es posible una interacción farmacodinámica entre Degregan+ASA100[®] e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la administración concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado en personas sanas, Clopidogrel no requirió de una modificación en la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración concomitante de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Clopidogrel.

Es posible una interacción farmacodinámica entre Degregan+ASA100[®] y la heparina, conduciendo a un incremento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaución (Véase Precauciones generales).



Anticoagulantes orales: No se recomienda la administración concomitante de Degregan+ASA100[®] con warfarina debido ya que puede incrementar la intensidad del sangrado (Véase Precauciones generales).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de Clopidogrel y naproxeno incrementó el sangrado gastrointestinal oculto. Por lo anterior, no se recomienda el uso concomitante de los AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2 (véase Precauciones generales).

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando son administrados concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y la incertidumbre con respecto a su extrapolación a los datos *ex vivo* en la situación clínica, implica que no existan conclusiones firmes para el uso regular de ibuprofeno y ningún efecto clínicamente relevante es considerado por el uso ocasional de ibuprofeno.

Otros tratamientos concomitantes con Clopidogrel: Con el Clopidogrel se transforma a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se esperaría que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima dé como resultado una disminución de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel, y una reducción de su eficacia clínica. No debe recomendarse el uso concomitante de fármacos que inhiben al CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol). Si un inhibidor de la bomba de protones va a ser utilizado con Clopidogrel, considerar el uso de uno con menor inhibición del CYP2C19, tal como Pantoprazol.

Se han realizado varios estudios clínicos con Clopidogrel y otros medicamentos concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando Clopidogrel se administró concomitantemente con Atenolol, Nifedipino o ambos, Atenolol y Nifedipino. Asimismo, la actividad farmacodinámica de Clopidogrel no fue influenciada significativamente por la administración concomitante de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

La farmacocinética de Digoxina o Teofilina no fue modificada por la administración concomitante de Clopidogrel. Los antiácidos no modificaron la extensión de la absorción de Clopidogrel.

Los resultados de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que el metabolito del ácido Carboxílico de Clopidogrel podría inhibir la actividad del citocromo P450C9. Sin embargo, *in vivo* Clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (típico sustrato de CYP2C9).

De acuerdo con lo anterior es improbable que Clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de fármacos como Fenitoína y Tolbutamida, y de los AINEs que son metabolizados por el citocromo P450C9. Datos del estudio CAPRIE indican que la Fenitoína y Tolbutamida se pueden administrar en forma segura con Clopidogrel.

Otros tratamientos concomitantes con Ácido Acetilsalicílico: Se han reportado interacciones con los siguientes medicamentos administrados concomitantemente con Ácido Acetilsalicílico.

Uricosúricos: Se requiere precaución debido a que el Ácido Acetilsalicílico puede inhibir el efecto de los uricosúricos a través de eliminación competitiva del Ácido Úrico.

Metotrexato: Debido a la presencia de Ácido Acetilsalicílico, el Metotrexato utilizado en dosis más elevadas de 20 mg / semana, deberá utilizarse con precaución con Degregan+ASA100[®], ya que puede inhibir la depuración renal del Metotrexato y dar lugar a toxicidad en la médula ósea.

También se han reportado interacciones con los siguientes medicamentos al ser administradas dosis elevadas (antiinflamatorias) de Ácido Acetilsalicílico: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),



Acetazolamida, anticonvulsivantes (Fenitoína y Ácido Valproico), beta-bloqueadores, diuréticos e hipoglucemiantes orales. Sin embargo, los 30,000 pacientes que ingresaron a los estudios clínicos con Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico con dosis de mantenimiento menores o iguales a 325 mg, recibieron una gran variedad de medicamentos concomitantes incluyendo diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, antagonistas del Calcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia de reemplazo hormonal y antagonistas de la GPIIb/IIIa, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Además de la información sobre la interacción medicamentosa específica descrita anteriormente, no se han realizado estudios de interacción con Degregan+ASA100® y algunos medicamentos administrados comúnmente en los pacientes con enfermedad aterotrombótica.

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Clopidogrel: Durante los estudios no clínicos realizados en la rata y el mono, los efectos más frecuentemente observados consistieron en cambios en el hígado. Éstos se presentaron con dosis que representan por lo menos 25 veces la exposición observada en los humanos que estaban recibiendo dosis clínicas de 75 mg/día y, que resultaron como consecuencia del efecto sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras.

No se observó ningún efecto sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras en las personas que estaban recibiendo Clopidogrel en dosis terapéuticas.

En dosis muy elevadas, también se reportó una pobre tolerabilidad gástrica (gastritis, erosiones gástricas y/o vómito) de Clopidogrel en la rata y el mandril.

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos cuando Clopidogrel se administró durante 78 semanas a los ratones y 104 semanas a las ratas, cuando se administró en dosis de hasta 77 mg/kg por día (representando por lo menos 25 veces la exposición observada en personas que estaban recibiendo la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido evaluado en una variedad de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no mostró actividad genotóxica.

Se encontró que Clopidogrel no tenía ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho y hembra, y no fue teratogénico ni en las ratas ni en los conejos. Cuando se administró a ratas lactantes, Clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Los estudios de farmacocinética específicos realizados con Clopidogrel radiomarcado han demostrado que el compuesto original o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no puede excluirse un efecto directo (toxicidad ligera) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

Ácido Acetilsalicílico: Los estudios con dosis única han demostrado que la toxicidad por vía oral de Ácido Acetilsalicílico es baja. Los estudios de toxicidad con dosis repetidas han demostrado que niveles hasta de 200 mg/kg/día son bien tolerados en las ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a una elevada sensibilidad de los caninos a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han realizado estudios de genotoxicidad o clastogenicidad con Ácido Acetilsalicílico. Aun cuando no se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con Ácido Acetilsalicílico se ha demostrado que no es un promotor tumoral.

Los datos de toxicidad reproductiva muestran que el Ácido Acetilsalicílico es teratogénico en varios animales de laboratorio.



XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Adultos y ancianos: Degregan+ASA100[®] deberá administrarse en dosis única diaria de Clopidogrel de 75 mg más una de Ácido Acetilsalicílico 100 mg. Degregan+ASA100[®] se utiliza después de una dosis de carga inicial de Clopidogrel en combinación con Ácido Acetilsalicílico. Se puede administrar con o sin alimentos:

- En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST): La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los resultados de los estudios clínicos apoyan el uso hasta por 12 meses, y el beneficio máximo fue observado a los 3 meses.
- En los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: El tratamiento deberá iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas y deberá continuarse durante por los menos cuatro semanas. El beneficio de la combinación de Clopidogrel + Ácido Acetilsalicílico después de cuatro semanas no ha sido estudiado en este escenario. Para los pacientes mayores de 75 años de edad, el tratamiento debe iniciarse sin una dosis de carga de Clopidogrel.
- Colocación de la endoprótesis coronaria (stent): Degregan+ASA100[®] está indicado como tratamiento adyuvante para la prevención de trombosis subaguda posterior, después de la colocación del stent: la dosis recomendada de Degregan+ASA100[®] es de una tableta una vez al día de 75 mg de Clopidogrel y una de 100 mg de ASA.

Farmacogenética: El estado de metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia con una disminución en la respuesta a Clopidogrel. Aún no se ha determinado el esquema de dosis óptima para los metabolizadores pobres (véase Farmacocinética, Farmacogenética).

Poblaciones especiales:

Niños: No existe experiencia en niños. Degregan+ASA100[®] no está indicado para utilizarse en niños o adolescentes.

Insuficiencia hepática: La experiencia terapéutica es limitada en los pacientes con enfermedad hepática moderada, los cuales pueden tener diátesis hemorrágica (véase Precauciones generales). Degregan+ASA100[®] no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase Contraindicaciones).

Insuficiencia renal: La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (véase Precauciones generales). Degregan+ASA100[®] no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal severa (véase Contraindicaciones).

Efecto de los alimentos: Degregan+ASA100[®] se puede administrar con o sin alimentos.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

No existe información concerniente a la sobredosis con Degregan+ASA100[®].

Signos y síntomas:

Clopidogrel: La sobredosis posterior a la administración puede conducir a una prolongación en el tiempo de sangrado y a las subsecuentes complicaciones. Si se observan sangrados deberá tomarse en consideración la terapia apropiada.

No se ha encontrado un antídoto para la actividad farmacológica de Clopidogrel. Si se requiere una rápida corrección del tiempo de sangrado prolongado, la transfusión plaquetaria puede revertir los efectos de Clopidogrel.



Ácido Acetilsalicílico: La sobredosis se manifiesta por medio de los siguientes síntomas:

- Sobredosis moderada: Zumbidos en los oídos, sensación de reducción en la audición, cefaleas, vértigo, confusión y síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y dolor gástrico).
- Sobredosis severa: Fiebre, hiperventilación, cetosis, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, coma, colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria, hipoglucemia severa.

Manejo:

Clopidogrel: Un tratamiento adecuado debe seguirse si se observa una hemorragia.

Ácido Acetilsalicílico: Si se ha ingerido una dosis tóxica, la admisión al hospital es necesaria. Con una intoxicación moderada se puede intentar inducir el vómito; si esto falla, el lavado gástrico está indicado. Se administran: carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio. Alcalinización de la orina (250 mmol de bicarbonato de sodio durante 3 horas), mientras que el control del pH de la orina se indica.

La hemodiálisis es el tratamiento preferido para una intoxicación grave. Tratar otros síntomas de intoxicación de manera sintomática.

XIII. PRESENTACIONES.

Caja con 30 tabletas de Degregan® y 30 tabletas de Asa 100®.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, ni en la lactancia. Prohibida la venta fraccionada del producto. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.

Adolfo López Mateos No.68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA.

Degregan® Reg. Núm. 301M2011 SSA IV

Asa 100® Reg. Núm. 510M2004 SSA VI

®Marca registrada