



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-63816477-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-63816477-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MONREX / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) 75 mg; aprobada por Certificado N° 57.365.

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 QUIMICA MONTPELLIER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MONREX / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-103739780-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-103740107-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.365, 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 y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-63816477-APN-DGA#ANMAT



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

MONREX®

CLOPIDOGREL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: clopidogrel (como clopidogrel bisulfato) 75 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 90,0 mg, estearil fumarato de sodio 3,0 mg, dióxido de silicio coloidal 800 mcg, crospovidona 6,0 mg, lactosa anhidra c.s.p. 30 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 6,0 mg, rojo punzó (4R) 40 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006), sacarina sódica 1,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico. Antiplaquetario. Código ATC: B01AC04

INDICACIONES

Monrex® está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen una enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.
- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular: en los pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, el

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64381017 (A.N.M.A.T.)

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN

Página 5 de 163 APODERADA



ORIGINAL

clopidogrel en combinación con el AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica:

El clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. El clopidogrel debe metabolizarse a través de los citocromos P450 (CYP) hepáticos para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

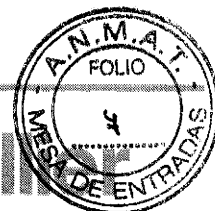
Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a la inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

Eficacia clínica y seguridad: se ha evaluado la seguridad y eficacia del clopidogrel en 5 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba el clopidogrel frente al AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con el AAS y otros tratamientos estándar.

- Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida.

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de los pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

El clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos en comparación con el AAS (variable principal combinada de IAM, ictus isquémico y muerte



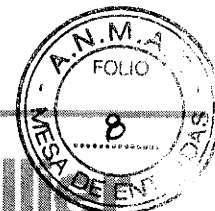
ORIGINAL

vascular). El análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos con el clopidogrel y 1.020 con el AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4]; $p = 0,045$), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales en los que se evita la aparición de un nuevo evento isquémico. El análisis de la mortalidad total como variable secundaria no mostró ninguna diferencia significativa entre el clopidogrel (5,8%) y el AAS (6,0%).

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio parecía superior (alcanzando significación estadística con una $p = 0,003$) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquellos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto al AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3%; IC: - 5,7 a 18,7 [$p=0,258$]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, el clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente al AAS (RRR = - 4,0%; IC: - 22,5 a 11,7 [$p=0,639$]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio del clopidogrel en los pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes ≤ 75 años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en los subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

- Síndrome coronario agudo.

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados para tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día $N = 6.259$) o placebo ($N = 6.303$), ambos administrados en combinación con el AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administró heparina a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de padecer hemorragia entre el clopidogrel



ORIGINAL

y el placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparina.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con el clopidogrel y de 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 20% (IC 95% de 10-28%; $p = 0,00009$) para el grupo tratado con el clopidogrel (RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: -26,9; 26,7); 6% (IC: -33,5; 34,3) y 14% (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Por lo tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de padecer hemorragia.

La utilización del clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR = 43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%, $p = 0,0005$) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio se debió principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo tratado con clopidogrel y 363 (5,8%) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que el clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor del clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad del clopidogrel en este subgrupo de

ORIGINAL

pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

Los beneficios observados con el clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares, tanto a nivel agudo como a largo plazo (heparina/HBPM, inhibidores GPIIb/IIIa, fármacos hipolipemiantes, betabloqueantes e IECAs). La eficacia del clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

Se ha evaluado la eficacia y seguridad del clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados: CLARITY y COMMIT.

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1.752) o placebo (n=1.739), ambos en combinación con el AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes \geq 65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de la ECA y un 63% estatinas.

El 15,0% de los pacientes en el grupo del clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron la variable principal, lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor del clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$) relacionada principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo los de edad y raza, la localización del infarto y el tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas desde el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22.961) o placebo (n=22.891), en combinación con el AAS (162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las

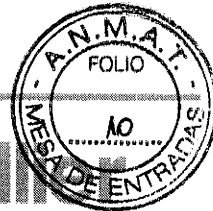
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-64381917-APN-DGA#ARMAT

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

covariables principales de la eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 70 años) y un 54,5% de los pacientes que recibieron fibrinolíticos.

El clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ($p=0,002$) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, la raza, la presencia o no de un fibrinolítico, y se observó antes de las 24 horas.

Desescalación de agentes inhibidores del receptor P2Y12 en el SCA: el cambio de un inhibidor del receptor P2Y12 más potente al clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en el SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por el investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos obtenidos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y12 más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo la trombosis del stent aguda y subaguda (TS), el infarto de miocardio (IM) y la revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis post-hoc demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de padecer hemorragia con los inhibidores de P2Y12 más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes luego del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

TOPIC (Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome Coronario agudo).

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó a pacientes con SCA requiriendo ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueante P2Y12 más potente y sin manifestar reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar con su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con IAMEST o IAMSEST o angina inestable (TAPD desescalado ($n = 322$); TAPD sin cambios ($n = 323$)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes

ORIGINAL

(98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y en 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos ($p = 0,36$), mientras que la hemorragia BARC ≥ 2 ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios ($p < 0,01$). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9.3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23.5%) en el grupo de TAPD sin cambios ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (Prueba de capacidad de respuesta a la Inhibición Plaquetaria del Tratamiento Antiplaquetario Crónico para Síndrome Coronario Agudo).

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 ó 10 mg/d (Días 0-14) ($n = 1309$), o prasugrel 5 ó 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) ($n = 1309$), en combinación con AAS (< 100 mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con el mismo durante 11,5 meses.

Los pacientes desescalados se sometieron a pruebas de hiperreactividad plaquetaria (PRP). Si la PRP ≥ 46 unidades, los pacientes se volvieron a escalar a prasugrel 5 ó 10 mg/d durante 11.5 meses; si la PRP < 46 unidades, los pacientes continuaron con el clopidogrel 75 mg/día durante 11,5 meses. Por lo tanto, el brazo de desescalado guiado tenía a los pacientes con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Todos los pacientes continuaron con aspirina y fueron seguidos durante un año.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad - Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control (p no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de los eventos isquémicos (2.5% en el grupo de desescalado frente al 3.2% en el grupo de control, p no inferioridad = 0.0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC ≥ 2 ((5%) en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ($p = 0.23$)).

ORIGINAL

La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ($p = 0,14$).

- Fibrilación auricular.

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados en el programa ACTIVE, incluyeron a pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo de evento vascular. Basándose en los criterios de reclutamiento, los médicos reclutaron pacientes en el ACTIVE-W si eran candidatos al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó a pacientes que no podían o no querían recibir tratamiento con AVK.

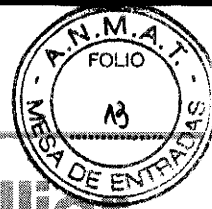
El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K fue más efectivo que con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE-A (N=7.554) fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado, multicéntrico, que comparaba clopidogrel 75 mg/día + AAS (n=3.772) con placebo + AAS (N=3.782). La dosis recomendada para el AAS fue de 75 a 100 mg/día. Los pacientes fueron tratados durante 5 años.

Los pacientes aleatorizados en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaban FA documentada, p.ej: FA permanente o al menos 2 episodios de FA intermitente en los últimos 6 meses, y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 75 años o edad de 55 a 74 años y diabetes mellitus que requiere tratamiento con medicamentos, o IAM previo documentado, o enfermedad coronaria documentada; en tratamiento por hipertensión sistémica; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (AIT), o embolia sistémica que no afecta al SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda $< 45\%$; o trastorno vascular periférico documentado. La puntuación media CHADS2 fue de 2,0 (rango 0-6).

Los criterios de exclusión principales para los pacientes fueron documentados: úlcera péptica en los 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/l$); necesidad de tratamiento con clopidogrel o anticoagulantes orales (ACO); o intolerancia a cualquiera de los dos compuestos.

El 73% de los pacientes reclutados en el estudio ACTIVE-A no podían tomar AVK debido a la valoración médica, a la incapacidad de cumplir con el control de RIN (International Normal Ratio), a la predisposición a la caída, al traumatismo craneal, o al riesgo específico de



Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

ORIGINAL

hemorragia; para el 26 % de los pacientes, la decisión del médico estaba basada en la falta de voluntad del paciente de tomar AVK.

La población de los pacientes incluyó un 41,8 % de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6 % de las pacientes tenían ≥ 75 años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la ECA, y el 25,4 % estatinas.

El número de los pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (período hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular) fue 832 (22,1 %) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4 %) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1 %; el 95 % CI del 2,4 % hasta 19,1 %; $p=0,013$), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8 %) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8 %) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativo, 28,4 %; IC 95 %, 16,8 % hasta 38,3 %; $p=0.00001$).

Población pediátrica: en un estudio de escalado de dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses con riesgo de trombosis (PICOLO), se evaluó clopidogrel a dosis consecutivas de 0,01; 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes, y 0,15 mg/kg sólo en los neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg consiguió un porcentaje medio de inhibición del 49,3% (5 μM agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de los adultos que toman 75 mg/día de clopidogrel.

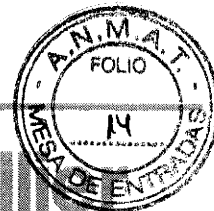
En un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (CLARINET), con 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con enfermedad cardíaca congénita cianótica paliada con una fístula arteriopulmonar sistémica, se aleatorizaron para recibir 0,2 mg/kg ($n=467$) o placebo ($n=439$) junto con la terapia anterior concomitante hasta la segunda intervención. El tiempo medio entre la paliación con la fístula y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitantemente AAS (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el criterio principal de muerte, trombosis de fístula o intervención cardíaca antes de los 120 días de edad después de un acontecimiento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo con clopidogrel y 90 [20,5 %] para el grupo placebo).

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64581927-APROBADA
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA
Página 13 de 163



ORIGINAL

La hemorragia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ambos grupos (clopidogrel y placebo) sin embargo no hubo diferencia significativa en el índice de hemorragia entre los dos grupos. En un seguimiento de seguridad a largo plazo de este estudio, 26 pacientes con la fístula aún con un año de edad, recibieron clopidogrel hasta los 18 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante este seguimiento a largo plazo.

Los estudios CLARINET y PICOLO se realizaron utilizando una solución de clopidogrel. En un estudio de biodisponibilidad relacionado en los adultos, la solución de clopidogrel mostró un índice de absorción similar, o ligeramente superior, del principal metabolito circulante (inactivo) comparado con el comprimido autorizado.

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

Farmacocinética:

Absorción: el clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios del clopidogrel inalterados (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos del clopidogrel.

Distribución: el clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible in vitro a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente).

In vitro, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo: el clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. In vitro e in vivo, el clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y la otra mediada por los múltiples CYPs. clopidogrel primero se metaboliza a 2-oxo-clopidogrel, que posteriormente da lugar a la formación del metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. In vitro, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado in vitro,

ORIGINAL

se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo, por lo tanto, a la agregación plaquetaria.

Comparando 2 esquemas posológicos (una dosis única de 30 mg vs dosis de 75 mg/día durante 4 días) la Cmax del metabolito activo es el doble con el primero que con el segundo. Esta Cmax se observa aproximadamente a los 30-60 minutos luego de la administración de los esquemas.

Eliminación: tras una dosis oral de clopidogrel marcado con carbono 14 (14C) en humanos, aproximadamente el 50% se excreta en la orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a su administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, el clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras la administración de dosis únicas y repetidas.

Farmacogenética: varios CYPs polimórficos activan al clopidogrel. El CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo del clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en caucásicos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con estatus de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, como se define antes. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% en caucásicos, 4% en raza negra y 14% en chinos. Existen pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Un estudio cruzado, en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19 (ultrarápido, rápido, intermedio y lento), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias utilizando 300 mg, seguidos de 75 mg/día; y 600 mg seguidos de 150 mg/día; cada uno durante un total de 5 días (estado estable). No se observó ninguna diferencia sustancial en la exposición al metabolito activo y la media de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo fue reducida en un 63-71% comparado con los metabolizadores rápidos. Después del régimen de dosificación de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias se redujeron en los

ORIGINAL

metabolizadores lentos con un IAP medio (5μ M ADP) del 24 % (24 horas) y el 37 % (Día 5) en comparación con los metabolizadores rápidos con un IAP del 39 % (24 horas) y el 58 % (Día 5) y los metabolizadores intermedios con el 37 % (24 horas) y el 60 % (Día 5).

Cuando los metabolizadores lentos recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue el 32 % (24 horas) y el 61 % (Día 5), los cuales fueron superiores a los de los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, en los ensayos con resultados clínicos, un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

Consistentemente con estos resultados, un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado estacionario, mostró que la exposición al metabolito activo se redujo un 28 % para los metabolizadores intermedios, y un 72 % para metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5μ M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9 % y el 21,4 %, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en los pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, aleatorizados y controlados. No obstante, ha habido algunos análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales hay resultados genotípicos: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular) o trombosis de stent comparado con los metabolizadores rápidos.

En el CHARISMA y en un estudio de cohorte (Simon), se observó una tasa superior de acontecimientos, sólo en los metabolizadores lentos, en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador.

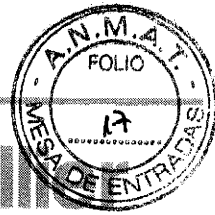
Ninguno de estos análisis fue de un tamaño adecuado como para detectar diferencias en los resultados de metabolizadores lentos.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64381917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

Página 16 de 163
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

Poblaciones especiales: La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel no se conoce para las poblaciones especiales.

Insuficiencia renal: tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en los voluntarios sanos, sin embargo, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática: tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en los pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en los sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza: la prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varía en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas que están disponibles para valorar la implicancia clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

Datos preclínicos sobre la seguridad: durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que conducían a un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis empleada en humanos de 75 mg/día y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicas hepáticas. No se observó ningún efecto sobre las enzimas metabólicas hepáticas en los humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica al clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar el clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en los humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

El clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo y no mostró actividad genotóxica.

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64381917-APN/DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Página 17 de 163
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

ORIGINAL

Se ha observado que el clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y además no posee efecto teratógeno en la rata ni tampoco en el conejo. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, el clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías.

Los estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con el clopidogrel marcado radiactivamente, han mostrado que el clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

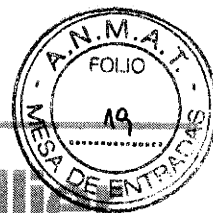
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y pacientes de edad avanzada: el clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg con o sin alimentos.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con 75 a 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: el clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con el AAS, con o sin trombolíticos. En los pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración del clopidogrel en combinación con el AAS durante más de cuatro semanas.

En los pacientes con fibrilación auricular, el clopidogrel se debe administrar en una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener el tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).



Química Montpellier S.A.
Virrey Liniers 673 - C1220AAC Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4127-0000. Fax: (54-11) 4127-0097.
e-mail: montpellier@montpellier.com.ar

Montpellier

ORIGINAL

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes al horario programado para la toma: los pacientes deberán tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el horario habitual.
- Después de 12 horas: los pacientes deberán tomar la siguiente dosis en el horario habitual y no deberán duplicar la dosis.

Farmacogenética: La metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta al clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para los metabolizadores lentos.

Pacientes pediátricos: El clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Insuficiencia renal: la experiencia terapéutica en los pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática: la experiencia terapéutica en los pacientes con enfermedad hepática moderada, que pueden presentar diátesis hemorrágica, es limitada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, ej.: úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

ADVERTENCIAS

- Hemorragia y trastornos hematológicos: debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparecieran síntomas clínicos que sugirieran una hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas de laboratorio que se consideren apropiadas. Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, el clopidogrel se debe administrar con precaución en los pacientes que presenten un riesgo elevado de padecer hemorragias debido a un traumatismo, a una cirugía o bien derivado de otras patologías; así como en los pacientes a los que se administra clopidogrel junto con ácido acetilsalicílico, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-643819/17-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 19 de 163
ROSINA LAURA KELMAN
APODERADA

ORIGINAL

cardíaca invasiva. No se recomienda la administración del clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración del clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel. El clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en los pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con el AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en la localización como en la duración).

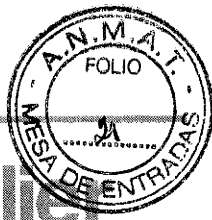
- Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT): muy raramente se han notificado casos de (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato; incluyendo la necesidad de plasmaféresis.
- Infarto cerebral isquémico reciente: Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración del clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto isquémico agudo cerebral.
- Hemofilia adquirida: se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración del clopidogrel. Debe considerarse la hemofilia adquirida, en los casos aislados 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, teniendo en cuenta que el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.
- Citocromo P450 2C19 (CYP2C19) farmacogenética: en base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo del clopidogrel y una respuesta antiagregante disminuida. Generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-64381917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 20 de 63
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

después de un infarto de miocardio, en comparación con los pacientes con función del CYP2C19 normal.

Debido a que el 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 dé lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19.

- Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS): como los ISRS afectan la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con el clopidogrel debe realizarse con precaución.
- Sustratos del CYP2C8: se requiere precaución en los pacientes tratados de forma concomitante con el clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8.
- Reacciones cruzadas entre tienopiridinas: se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (ej.: clopidogrel, prasugrel y ticlopidina) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves como: rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción alérgica a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en los pacientes con alergia conocida a las tienopiridinas.

PRECAUCIONES

- Insuficiencia renal: la experiencia terapéutica con el clopidogrel es limitada en los pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, el clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática: la experiencia también es limitada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por lo tanto, el clopidogrel se debe administrar con precaución en estos pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Medicamentos asociados con el riesgo de padecer hemorragia: existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-643819/7-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Página 21 de 103
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.

- Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante del clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias. Aunque la administración del clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Internacional Normalizada (RIN) en los pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración del clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.
- Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: se debe administrar con precaución en los pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.:
- Ácido acetilsalicílico (AAS): el AAS no modificó la inhibición, mediada por el clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el 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 prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración del clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, el clopidogrel y el 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 del clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de la heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y la 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 del clopidogrel y de 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 clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS.

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

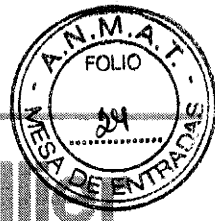
IF-2019-64381917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 22 de 163
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

ORIGINAL

- AINEs: en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante del clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en las heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no está claro si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración del clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.
- ISRS: como los ISRS afectan la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de los ISRS con el clopidogrel debe realizarse con precaución.
- Otros tratamientos concomitantes: Debido a que el clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en 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 del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19. Entre los medicamentos que inhiben el CYP2C19 se incluyen: omeprazol,esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.
- Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP): en un ensayo clínico cruzado, del clopidogrel (300 mg de la dosis de carga seguido de 75 mg/día) sólo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) administrados durante 5 días, la exposición al metabolito activo del clopidogrel disminuyó un 45% (Día 1) y un 40% (Día 5) cuando el clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) con 5µM de ADP disminuyó un 39% (24 horas) y un 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro ensayo se observó que la administración del clopidogrel y el omeprazol con 12 horas de diferencia no previno su interacción que probablemente se llevó a cabo por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. Se espera que el esomeprazol produzca una interacción similar con el clopidogrel.

En ensayos clínicos observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante del omeprazol o esomeprazol. No existen datos concluyentes sobre la interacción farmacodinámica del clopidogrel y otros IBPs.



ORIGINAL

Se ha observado una menor reducción de la exposición al metabolito con el 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 el clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

- No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante del clopidogrel.
- Otros medicamentos: se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de la interacción farmacocinética y farmacodinámica.
- No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica del clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.
- Tras la administración conjunta con el clopidogrel, no se observaron cambios en la farmacocinética de la digoxina o teofilina.
- Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito del clopidogrel, podría inhibir la actividad del CYP2C9. Este hecho podría provocar, potencialmente, el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos tales como: fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo CYP2C9.
- Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que la fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con el clopidogrel de forma segura.
- Medicamentos sustratos del CYP2C8: el clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucurónido del clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante del clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

ORIGINAL

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

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: la administración de dosis de hasta 77 mg/kg por día durante 78 semanas en ratones y 104 semanas en ratas (más de 25 veces la concentración plasmática en humanos a las dosis recomendadas) no evidenció carcinogenicidad. Tampoco se observó genotoxicidad en 4 ensayos in vitro y uno in vivo, ni efectos sobre la fertilidad de ratas machos y hembras tratados con dosis orales de hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis recomendada en humanos).

Embarazo y Lactancia: Si bien los estudios realizados en ratones y conejos no produjeron evidencias de una disminución de la fertilidad ni de efectos tóxicos sobre el feto, no se han realizado estudios adecuados en las mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en este estado a menos que los beneficios para la madre superen ampliamente los posibles riesgos para el feto. Debido a la posibilidad de que el fármaco y sus metabolitos se excreten por la leche materna (ya que su excreción ha sido demostrada en ratas) y al peligro potencial de reacciones adversas serias en el lactante, deberá decidirse si se suspende la medicación o la lactancia en las mujeres que amamantan.

Uso Pediátrico: la seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida aún, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia del clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad.

La seguridad del 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. En general, el clopidogrel 75 mg/día fue comparable con el AAS 325



ORIGINAL

mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo o raza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

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

En el ensayo CAPRIE, en los pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar para el clopidogrel y el AAS.

En el ensayo CURE no se observó un mayor número de hemorragias graves con el clopidogrel más el AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en los pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para el clopidogrel más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo del clopidogrel más AAS vs. grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de tratamiento fibrinolítico o con heparina.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

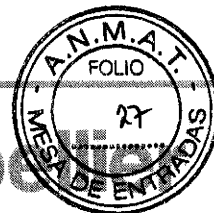
En el ensayo ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo del clopidogrel más AAS que el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo del clopidogrel mas AAS; 3,5% en el grupo de placebo mas AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento del clopidogrel mas AAS comparado con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo del clopidogrel mas AAS y 0,7% en el grupo de placebo mas AAS) y de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

M GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-64381917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Rosana Laura Kelman
Poderada
Página 26 de 103

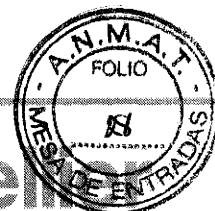


ORIGINAL

Tabla de reacciones adversas.

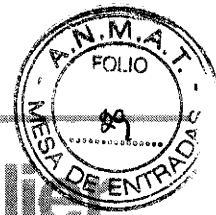
En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de las notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
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, anemia, hemofilia adquirida A, granulocitopenia
Trastornos cardíacos				Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al 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) *



ORIGINAL

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, hemofilia A adquirida*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis 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



ORIGINAL

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 exantemática generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, 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 músculo-esquelética (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 el clopidogrel de frecuencia "no conocida".

ORIGINAL

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis por administración del clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28 Y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C - 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión:

Industria Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.365

Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

IF-2019-6438/917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

Página 30 de 10
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-63816477 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 12:37:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 12:37:28 -03:00



ORIGINAL

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

MONREX®

CLOPIDOGREL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar

MONREX®

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: clopidogrel (como clopidogrel bisulfato) 75 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 90,0 mg, estearil fumarato de sodio 3,0 mg, dióxido de silicio coloidal 800 mcg, crospovidona 6,0 mg, lactosa anhidra c.s.p 300 mg, Opadry II White (YS-30-18056) 6,0 mg, rojo punzó (4R) 40 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 1,3 mg, sacarina sódica 26 mcg.

1.- ¿QUÉ ES MONREX® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

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

Monrex® se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en las arterias alteradas por procesos como la aterotrombosis, que puede provocar efectos trombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio y/o muerte).

Se le ha prescripto Monrex® para prevenir la formación de trombos y reducir el riesgo de estos eventos dado que usted sufre o ha sufrido:

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64381917-APN/DCA#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S. A.

Página 84 de 163

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

- Aterosclerosis (un proceso que produce alteración de las arterias, también denominado aterosclerótico).
- Infarto de miocardio, infarto cerebral o una enfermedad denominada arteriopatía periférica.
- Angina inestable (un tipo de angina de pecho grave) En este caso es posible que también su médico le haya prescrito simultáneamente ácido acetilsalicílico (aspirina) sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.
- Fibrilación auricular (una enfermedad que ocasiona latidos del corazón irregulares) 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 ya existen. Puede ocurrir que su médico le haya prescrito clopidogrel más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar "anticoagulantes orales" y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

2.- ANTES DE TOMAR MONREX®

No tome Monrex®

Si es alérgico (hipersensible) al clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Monrex® (ver lista de excipientes).

Si padece una hemorragia activa, como úlcera de estómago o duodeno.

Si sufre una enfermedad grave del hígado.

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

Tenga especial cuidado con Monrex® y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:
 - Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera en el estómago).
 - Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en los tejidos, órganos o articulaciones).
 - 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 7 días.



ORIGINAL

- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.
- Si padece enfermedades del hígado de los riñones.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.

Durante el tratamiento con Monrex®:

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno conocido como Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) que incluya fiebre y hematomas (moretones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o en los ojos (ictericia).
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo 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.

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

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre el uso de Monrex® o viceversa.

- Medicamentos que pueden incrementar el riesgo de padecer hemorragia:
 - Anticoagulantes 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, agente antiagregante plaquetario.

ORIGINAL

- Inhibidores de la recaptación de serotonina (ej: fluoxetina o fluvoxamina y otros medicamentos del mismo tipo), medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión.
- Omeprazol o esomeprazol, medicamentos utilizados para tratar las molestias estomacales.
- Fluconazol o voriconazol, medicamentos utilizados para tratar las infecciones fúngicas.
- Efavirenz, medicamento utilizado para el tratamiento de las infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana).
- Carbamazepina, medicamento utilizado para tratar algunas formas de epilepsia.
- Moclobemida, medicamento utilizado para tratar la depresión.
- Repaglinida, medicamento utilizado para tratar la diabetes.
- Paclitaxel, medicamento utilizado para el tratar algunos tipos de cáncer.

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito clopidogrel en combinación con el ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. No es de esperarse que una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) cause problemas, pero en otras circunstancias, como en el uso prolongado debe consultar con su médico.

Niños y adolescentes:

El clopidogrel no debe utilizarse en menores de 18 años.

Embarazo y lactancia:

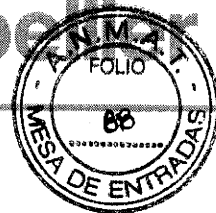
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo.

Si queda embarazada mientras está tomando clopidogrel, consulte a su médico inmediatamente, ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe amamantar mientras está tomando este medicamento. Si está amamantando o planea hacerlo, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento.

Pacientes con problemas en los riñones:

La experiencia terapéutica con el clopidogrel es limitada en los pacientes que padecen insuficiencia renal. Por tanto, el clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.



ORIGINAL

Pacientes con problemas en el hígado:

La experiencia terapéutica con el clopidogrel es limitada en los pacientes que padecen insuficiencia hepática moderada. Por tanto, el clopidogrel se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario modificar la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Es poco probable que el clopidogrel altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

3.- ¿CÓMO TOMAR MONREX®?

Siempre tome este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico o farmacéutico le haya indicado. Consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo debe tomarlo.

Posología recomendada:

La dosis recomendada es un comprimido al día, administrado por vía oral sin masticar con o sin alimentos.

Su médico le indicará si debe agregar otros medicamentos como por ejemplo ácido acetilsalicílico o trombolíticos.

Debe tomar la medicación regularmente cada día a la misma hora. Tenga en cuenta que si usted ha sufrido angina de pecho grave su médico puede recetarle 300 mg de Monrex® (4 comprimidos de 75 mg) para iniciar el tratamiento. Luego, la dosis recomendada es de un comprimido de 75 mg de clopidogrel al día, tal como se describe anteriormente.

Duración del tratamiento: deberá tomar Monrex® mientras se lo indique su médico

Toma de Monrex® con los alimentos y bebidas:

Los alimentos y bebidas no tienen influencia. Monrex® puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Monrex® del que debiera:

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

Si olvidó tomar Monrex®:

Si olvida tomar una dosis de Monrex®, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido



ORIGINALES

enseguida y el siguiente a la hora habitual. Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para reemplazar la que se ha olvidado.

Si deja de tomar Monrex®:

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

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Contacte a su médico inmediatamente si experimenta:

- Fiebre, signos de infección o cansancio grave. Estos síntomas pueden deberse a un raro 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 sarpullido, picazón y ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

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

Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando clopidogrel: si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. 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.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor estomacal.

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

ORIGINAL

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 pacientes):

Vértigo, aumento del volumen de las mamas en los varones.

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

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; 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 o pérdida del gusto de las comidas.

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

Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal; Síndrome de Insulina Autoinmune (enfermedad que puede conducir a una hipoglucemia grave); Síndrome de Kounis (enfermedad del corazón); hemofilia A adquirida (trastorno en la coagulación de la sangre); neumonía eosinofílica (un tipo raro de neumonía).

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología o concurra al hospital más cercano:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64381917-APN-DGA#ANMAT
QUIMICA MONTEPELLIER S. A.

Página 90 de ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA



ORIGINAL

5.- CONSERVACIÓN DE MONREX®

Conservar a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15°C - 30°C. No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"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 0800-333-1234".

Certificado N°: 57.365

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-63816477 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 12:37:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 12:37:56 -03:00