República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4957-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 12 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-19085885-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-19085885-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FECOFAR DE LA FEDERACION ARGENTINA DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP LTDA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRIUROL / CLOPIDOGREL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL 75 mg; aprobada por Certificado Nº 51.132.

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 Nº 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 LABORATORIOS FECOFAR DE LA FEDERACION ARGENTINA

DE COOPERATIVAS FARMACEUTICAS COOP LTDA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIUROL / CLOPIDOGREL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLOPIDOGREL 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-52925646-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 51.132, 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 prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2021-19085885-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.12 00:00:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.12 00:00:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

TRIUROL
CLOPIDOGREL 75 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina **Venta bajo receta**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel	75,0 mg
Croscarmelosa Sódica	6,0 mg
Estearil Fumarato Sódico	9,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,0 mg
Ludipress c.s.p.	300,0 mg
Alcohol Polivinílico	4,0 mg
Polietilenglicol 3350	2,0 mg
Talco	1,5 mg
Dióxido de Titanio	2,5 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antiagregante plaquetario. Antitrombótico.

INDICACIONES:
Triurol, se indica para la reducción de eventos aterotrombóticos en los siguientes casos:

1. Infarto de Miocardio reciente, Accidente Cerebrovascular reciente o Enfermedad Arterial Periférica:

En estos casos el Clopidogrel ha demostrado disminuir la incidencia de recidivas y/o complicaciones vasculares.

2. Síndrome Coronario Agudo:

En los casos de Angina Inestable tanto cuando la conducta terapéutica sea el tratamiento farmacológico, o la revascularización coronaria por métodos transcutáneos con o sin stent o por el procedimiento quirúrgico de by-pass arterial, el Clopidogrel ha demostrado disminuir la incidencia de recidivas, complicaciones y/o accidentes cerebrovasculares.
En los casos de Infarto Agudo de Miocardio el Clopidogrel ha demostrado disminuir la incidencia de recidivas, complicaciones y/o accidentes cerebrovasculares fatales.
Este beneficio terapéutico no se ha comprobado en pacientes que fueron sometidos primariamente a Angioplastia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:
Mecanismo de acción
Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que una variedad de drogas que inhiben la función plaquetaria disminuyen los eventos mórbidos en personas con afección cardiovascular aterosclerótica establecida y evidenciada por ACV Isquémico o ataques isquémicos transitorios, infarto de

miocardio, angor péctoris inestable o la necesidad de efectuar cirugía de by-pass vascular o angioplastia.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El Clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario y la subsiguiente activación - mediada por ADP - del complejo glicoproteico GPIIb/IIIa, inhibiendo de ese modo la agregación plaquetaria.

El Clopidogrel es una Pro-droga siendo uno de sus metabolitos activos un inhibidor de la agregación plaquetaria.

El Clopidogrel debe ser metabolizado por las enzimas CYP450 a su metabolito activo el cual inhibe la agregación plaquetaria.
El metabolito activo del Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor P2Y12 a nivel de la plaqueta y la activación que el ADP produce sobre el complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria.

Este efecto es irreversible y permanece en las plaquetas por el resto de su vida media que es de aproximadamente 7 a 10 días.

La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas a parte del ADP también es inhibida al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por parte del ADP liberado.

Dado que el metabolito activo del Clopidogrel es formado por las enzimas CYP450 algunas de la cuales son polimorfas o están sujetas a inhibición por parte de otros fármacos no todos los pacientes presentarán una adecuada inhibición plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Absorción:
El Clopidogrel es rápidamente absorbido (en una proporción del 50%) después de la administración oral con niveles pico en plasma del principal metabolito circulante obtenidos aproximadamente 1 hora después de la administración.
Efectos de los alimentos: La administración de Clopidogrel con las comidas no modifica en forma significativa la biodisponibilidad de Clopidogrel.
La farmacocinética del principal metabolito circulante es lineal (concentraciones en plasma incrementadas en proporción a la dosis).

Distribución:
El Clopidogrel y el principal metabolito circulante se unen en forma reversible (in vitro) a las proteínas del plasma humano (en un 98% y 94% respectivamente).

Metabolismo:
El Clopidogrel se metaboliza en el hígado a través de dos vías metabólicas: Una vía mediada por enzimas Esterasas lo cual produce hidrólisis de la cual se produce un derivado inactivo de ácido carboxílico. Otra vía metabólica es a través de múltiples enzimas del Citocromo P450. Este proceso metabólico se efectúa In Vitro a través de CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito Tiol resultante de este proceso se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo así la agregación plaquetaria.

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
FECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

Eliminación:
La mayor proporción del Clopidogrel administrado se elimina por orina y el resto por heces.
La Vida Media Plasmática del Clopidogrel es de aproximadamente 6 horas.

Farmacogenética:
Varias isoenzimas del complejo CYP450 activan al Clopidogrel. La CYP2C19 participa en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.
La farmacogenética y el efecto antiagregante plaquetario del metabolito activo del clopidogrel evaluado por medio de estudios ex vivo de agregación plaquetaria varían de acuerdo al genotipo CYP2C19. El genotipo alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional mientras que los genotipos alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden a un metabolismo reducido.
Puede haber variantes genéticas de otras enzimas CYP450 con efecto sobre la capacidad de producir del metabolito activo del Clopidogrel.

Pacientes especiales:
La farmacocinética del metabolito activo del Clopidogrel no ha sido determinado en estas poblaciones especiales:
Pacientes geriátricos:
En pacientes geriátricos (≥75 años) en comparación con voluntarios sano jóvenes no se han observado diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No es necesario efectuar un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos
Pacientes con Insuficiencia Renal:
Después de administrar dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día a pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue más baja (25%) que la observada en voluntarios sanos, no obstante, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a la observada en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de Clopidogrel por día.
Pacientes con Insuficiencia Hepática:
Después de administrar dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día durante 10 días a pacientes con insuficiencia hepática la inhibición de la agregación inducida por ADP fue similar a la observada en voluntarios sanos. La prolongación del tiempo de sangría fue similar en ambos grupos.
Diferencia por Sexo:
En un estudio clínico comparando el efecto de Clopidogrel en hombres y mujeres se observó una menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en mujeres, pero no se observó diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. En otro estudio mayor (CAPRIE) no se observaron diferencias en hombres y mujeres.
Diferencia por Raza:
La prevalencia de genes alelos de la CYP2C19 relacionados con el metabolismo intermedio o bajo de la enzima CYP2C19 difiere de acuerdo a la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Antes de cada toma verifique en el estuche y en su contenido, que el nombre comercial, lote y fecha de vencimiento sean coincidentes.

1. Infarto de Miocardio reciente, Accidente Cerebrovascular reciente o Enfermedad Arterial Periférica reciente:

La dosis recomendada de Triurol es de 75 mg una vez por día.

2. Síndrome Coronario Agudo:

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
PECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
PECOFAR

En los pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (Angina Inestable o Infarto de Miocardio sin onda Q) se recomienda una dosis única inicial de Triurol de 300 mg continuando con la dosis de 75 mg una vez al día.
Se recomienda administrar Aspirina en la dosis de 75 a 325 mg en una sola toma diaria en combinación con Clopidogrel.
Este tratamiento puede combinarse también con Heparina.

En los pacientes con Infarto de Miocardio con elevación del segmento ST se recomienda una dosis de Triurol de 75 mg una vez al día, administrado con Aspirina con o sin el agregado de Trombolíticos.
La administración de Triurol puede iniciarse con o sin una dosis inicial de 300 mg.

CONTRAINDICACIONES:
El uso de Triurol está contraindicado en las siguientes condiciones:
Hipersensibilidad a la sustancia medicinal o a cualquier componente del producto.
Sangrado patológico activo, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

ADVERTENCIAS:
Se han descripto casos de Púrpura Trombocitopénica Trombótica en pacientes previamente medicados con Clopidogrel aún en periodos breves, menores de 2 semanas.
Como los Inhibidores Selectivos de la Receptación de Serotonina (ISRS) afectan a la agregación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

PRECAUCIONES:
Generales:
El Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y por lo tanto debe ser administrado con precaución en pacientes con un riesgo aumentado de sangrado ya sea debido a traumatismos, cirugías u otras patologías (fundamentalmente a nivel gastrointestinal y ocular).

Si un paciente debe ser sometido a una cirugía programada y no es deseable un efecto antiplaquetario, es necesario interrumpir la administración de Clopidogrel 5 días antes de la cirugía.

Debido al riesgo de hemorragias y otros efectos hematológicos adversos deben efectuarse controles hematológicos lo antes posible cuando se presentan signos de hemorragia durante el tratamiento con Clopidogrel.

En pacientes con antecedente reciente de Ataque Isquémico Transitorio o de Accidente Cerebrovascular quienes se encuentran en riesgo de presentar eventos isquémicos recurrentes la combinación de Aspirina y Clopidogrel no ha demostrado ser más efectiva que la administración de Clopidogrel solo, no obstante, la combinación produce mayor sangrado.

INTERACCIONES:
Omeprazol: Debido a que el Clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo por medio de la enzima CYP2C19 la coadministración de fármacos que inhiben dicha enzima (por ej. el Omeprazol) puede causar una disminución de los niveles plasmáticos del metabolito activo del Clopidogrel produciendo una disminución de su

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TÉCNICO
FECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

eficacia. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúan como antagonistas de los receptores H2 (por ej. ranitidina, famotidina), omitiendo la Cimetidina que puede interferir con el efecto del Clopidogrel. Pueden además administrarse Antiácidos (como sales y bases neutralizantes por su efecto buffer).

Aspirina: La aspirina no modifica la inhibición mediada por Clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

El Clopidogrel puede potenciar el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno
No se ha establecido la seguridad de la administración concomitante crónica de Aspirina y Clopidogrel.

Heparina: En el estudio en voluntarios sanos Clopidogrel no necesitó modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Clopidogrel. No obstante se ha establecido la seguridad de esta combinación, y el uso concomitante de ambas drogas debe efectuarse con precaución.

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINES): En voluntarios sanos que recibían naproxeno la administración concomitante de Clopidogrel se asoció con una mayor pérdida oculta de sangre gastrointestinal. Se deben coadministrar con precaución AINES y Clopidogrel.

Warfarina: No se ha establecido la seguridad de la coadministración de Clopidogrel con Warfarina. En consecuencia debe realizarse con precaución la administración concomitante de estos dos agentes.
(Ver Precauciones-Generales)

Otros tratamientos concomitantes: No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando Clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina o ambos, atenolol y nifedipina. La actividad farmacológica de Clopidogrel tampoco estuvo influenciada en forma significativa por la coadministración de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración de Clopidogrel.

A altas concentraciones in vitro Clopidogrel inhibe el P_{450} (2C9). De acuerdo a ello Clopidogrel puede intervenir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina, y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides, pero hay datos con los cuales predecir la magnitud de estas interacciones. Se debe tener precaución cuando alguna de estas drogas se coadministra con Clopidogrel.

El Clopidogrel ha sido administrado en forma continua con una variedad de medicaciones concomitantes incluyendo diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas cálcicos, agentes que disminuyen el colesterol, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos (incluyendo insulina), trombolíticos, heparina (la común y la heparina de bajo peso molecular), antagonistas GPIIb/IIIa, agentes antiepilépticos y

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TÉCNICO
FECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

tratamiento hormonal de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Como los Inhibidores Selectivos de la Receptación de Serotonina (ISRS) afectan a la agregación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Interacciones entre el Clopidogrel y Pruebas y Análisis de laboratorio: No se han descripto.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad
No hubo evidencias de tumorogenicidad cuando Clopidogrel se administró durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis de hasta 77 mg/kg por día, los que dio exposiciones en plasma >25 veces que la obtenida en humanos a la dosis diaria recomendada 75 mg.
El Clopidogrel no fue genotóxico en cuatro pruebas in vitro (test de Ames, test de reparación de ADN en hepatocitos de ratas, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chino, y análisis de metafase de cromosomas de linfocitos humanos) y una prueba in vitro (test de micronúcleos por vía oral en ratones).

Se observó que el Clopidogrel no tiene efectos sobre la fertilidad de ratas machos y hembras con dosis orales de hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis recomendada en humanos en mg/m^2)

Embarazo: Fármaco de Categoría B. Los estudios sobre reproducción realizados en ratones y conejos con dosis de hasta 500 y 300 mg/kg/día (respectivamente, 65 y 78 veces la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m^2), no evidenciaron disminución de la fertilidad ni fetotoxicidad debida al Clopidogrel. Sin embargo no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los humanos, Triurol se debe utilizar durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: Los estudios en ratas han demostrado que Clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche materna. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, tomando en cuenta la importancia de la misma para la madre que amamanta.

Empleo en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

Empleo en Ancianos: El Clopidogrel debe ser administrado a Ancianos siguiendo estrictamente las dosis y los planes de administración indicados y teniendo en cuenta las Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.

Empleo en Insuficiencia Hepática y Renal: En estos casos el Clopidogrel debe ser administrado con precaución.

Información para los pacientes: Se debe advertir a los pacientes que pueden llevar más tiempo del habitual detener una hemorragia cuando toman Triurol, y que

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
FECOFAR

ERESITA A. MARTINEZ
APODERADO
FECOFAR

deben informar a su médico sobre cualquier pérdida de sangre fuera de lo habitual. Los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando Triurol antes de programar una cirugía y de tomar algún nuevo fármaco.

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes, incluyendo más de 9.000 pacientes tratados durante un año o más.

La tolerancia total del Clopidogrel ha sido similar a la de la Aspirina, independientemente de la edad, sexo y raza, con una incidencia aproximadamente igual (13%) de pacientes en quienes se interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas.

A continuación se comentan los eventos adversos clínicamente importantes observados durante la administración de Clopidogrel:
Hemorragias: En pacientes tratados con Clopidogrel la incidencia de hemorragia gastrointestinal ha sido del 2,0% y requiriendo hospitalización el 0,7% de los pacientes. En pacientes tratados con Aspirina los porcentajes correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente. La incidencia de la hemorragia intracraneal fue del 0,4% para Clopidogrel en comparación con el 0,5% de la aspirina.

A continuación se describen otras reacciones adversas que se han presentado con una incidencia de 1 a 2,5% de los pacientes tratados con Clopidogrel. La incidencia de estas reacciones adversas fue similar a la del grupo tratado con Aspirina:
Trastornos del sistema nervioso autónomo: síncope, palpitaciones.
Trastornos generales del organismo en su totalidad: astenia, fiebre, hernia.
Trastornos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca.
Trastornos del sistema nervioso central y periférico: calambres en las piernas, hipoestesia, neuralgia, parestesia, vértigo.
Trastornos gastrointestinales: constipación, vómitos.
Trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca: fibrilación auricular.
Trastornos del hígado y del sistema biliar: incremento de las enzimas hepáticas.
Trastornos metabólicos y nutricionales: gota, hiperuricemia, aumento de la urea.
Trastornos del sistema músculo-esquelético: artritis, artrosis.
Trastornos plaquetarios, del sangrado y de coagulación: hemorragia gastrointestinal, hematoma, disminución de las plaquetas.
Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio.
Trastornos de los glóbulos rojos: anemia.
Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, sinusitis.
Trastornos de piel y apéndices: eczema, ulceraciones de piel.
Trastornos de las vías urinarias: cistitis.
Trastornos de la vista: cataratas, conjuntivitis.

A continuación se enumeran otras potenciales reacciones adversas serias que pueden ser de interés clínico pero que se informaron raras veces (<1%) en pacientes que recibieron Clopidogrel, la incidencia de estas reacciones adversas fue similar a la del grupo tratado con Aspirina:
Organismo en su totalidad: reacciones alérgicas, necrosis isquémica.
Trastornos cardiovasculares: edema generalizado.
Trastornos gastrointestinales: úlcera péptica gástrica o duodenal, gastritis, úlcera gástrica perforada, úlcera hemorrágica del tracto gastrointestinal superior.

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
FECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

Trastornos del hígado y del sistema biliar: hiperbilirrubinemia, hepatitis infecciosa, hígado graso.
Trastornos plaquetarios, del sangrado y de coagulación: hemartrosis, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia de heridas quirúrgicas, hemorragia ocular, hemorragia pulmonar, púrpura alérgica, trombocitopenia.
Trastornos de los glóbulos rojos: anemia aplástica, anemia hipocrómica.
Trastornos reproductivos en mujeres: menorragia.
Trastornos del aparato respiratorio: hemotórax.
Trastornos de piel y apéndices: erupción bullosa, rash eritematoso, rash maculopapular, urticaria.
Trastornos de los glóbulos blancos y del sistema retículoendotelial: agranulacitosos, granulocitopenia, leucemia, leucopenia, diminución de los neutrófilos.

Experiencia post-marketing: Las reacciones adversas que a continuación se describen han sido informadas espontáneamente en la experiencia mundial post-marketing del Clopidogrel:

Organismo en su totalidad: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, enfermedad del suero.
Sistema Nervioso Central y Periférico: confusión, alucinaciones, trastornos del gusto.
Trastornos del hígado y del sistema biliar: alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, hepatitis no infecciosa, insuficiencia hepática aguda.
Trastornos plaquetarios, del sangrado y de coagulación: hemorragias mortales (especialmente hemorragias intracraneales, gastrointestinales y retroperitoneales). Púrpura Trombocitopénica Trombótica (en algunos casos, mortal), agranulocitosis, anemia aplástica/pancitopenia, hemorragias conjuntivales, oculares y de la retina.
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: broncoespasmo, neumonitis intersticial.
Trastornos de piel y apéndices: angioedema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, liquen plano.
Trastornos Renales y de las vías urinarias: glomerulopatía, aumento de los niveles de creatinina.
Trastornos Vasculares: vasculitis, hipotensión arterial.
Trastornos gastrointestinales: colitis (incluyendo colitis ulcerosa y linfocítica), pancreatitis, estomatitis.
Trastornos Musculares, del Tejido Conectivo y de los Huesos: mialgia.

- Síndrome de Insulina Autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa) (frecuencia no conocida).
- Ageusia (frecuencia muy rara)
- Síndrome de Kounis (frecuencia no conocida)
- Hemofilia A adquirida (frecuencia muy rara)
- Neumonía eosinofilica (frecuencia muy rara)

SOBREDOSIFICACIÓN:
La sobredosificación de Clopidogrel puede producir prolongación del Tiempo de Sangría con las consecuentes complicaciones hemorrágicas.

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
FECOFAR

TERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

Una única dosis oral de Clopidogrel de 1500 o 2000 mg/kg fue letal para ratones y ratas y la dosis letal para monos fue de 3000 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos (en monos), postración, dificultad respiratoria, y hemorragia gastrointestinal en todas las especies.
Recomendaciones sobre Tratamiento Específico:
Desde el punto de vista biológico, en caso de ser necesaria una reversión rápida de los efectos farmacológicos de Clopidogrel, puede ser adecuada la trasfusión de plaquetas.

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:
Centros de Intoxicación
Hospital Posadas "Toxicología" (011) - 4658-7777 // (011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez (011) - 4962-6666 // (011) - 4962-2247

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente hasta 30º C. Proteger de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES:
TRIUROL: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
TRIUROL USO HOSPITALARIO: envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 51.132

Elaborado en: Le Corbusier 2881, Área de Promoción el Triángulo, Malvinas Argentinas, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos Fiorito - Farmacéutico.

Laboratorio FECOFAR de la Federación Argentina de Cooperativas Farmacéuticas Coop. Ltda.
Av. Pte. Juan D. Perón 2742 - B1754AZV - San Justo - Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: .../.../...

CARLOS A. FIORITO
DIRECTOR TECNICO
FECOFAR

ERESITA A. MARTÍNEZ
APODERADO
FECOFAR

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-52925646-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 13 de Junio de 2021

Referencia: EX-2021-19085885 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.13 19:14:03 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.13 19:14:03 -03:00