



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

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2554

BUENOS AIRES, 24 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001933-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NABRATIN / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 75 mg, aprobada por Certificado N° 50.812.

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

Handwritten signature



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2554

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada NABRATIN / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 75 mg, aprobada por Certificado N° 50.812 y Disposición N° 2168/03, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 74 para los prospectos y de fojas 75 a 92 para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2168/03 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 50 y la información para el paciente autorizada por las fojas 75 a 80, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

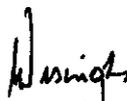
DISPOSICIÓN Nº 2554

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.812 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001933-14-1

DISPOSICIÓN Nº **2554**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js





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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **2554**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.812 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2168/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014260-02-9.-

§

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|-----------------------------------|--|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 2168/03.- | Prospectos de fs. 39 a 74, corresponde desglosar de fs. 39 a 50. Información para el paciente de fs. 75 a 92, corresponde desglosar de fs. 75 a 80.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°

Handwritten signature and flourish



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

50.812 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **24 ABR 2014**, del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001933-14-1

DISPOSICIÓN Nº **2554**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2554



PROYECTO DE PROSPECTO

**NABRATIN
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos 75 mg**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto, contiene:

| | |
|------------------------------|-----------|
| Clopidogrel | 75,00 mg |
| (como clopidogrel bisulfato) | 97,85 mg) |
| Almidón pregelatinizado | 10,50 mg |
| Celulosa microcristalina | 60,18 mg |
| Lactosa anhidra | 60,17 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 7,50 mg |
| Estearato de magnesio | 3,30 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,50 mg |
| Opadry blanco | 7,95 mg |
| Óxido de hierro rojo | 0,05 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la agregación plaquetaria.

CÓDIGO ATC: B01AC04

FARMACOLOGÍA:

Farmacodinamia

Clopidogrel es un profármaco; uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (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 inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

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 estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Farmacocinética

Absorción

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de 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 de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Biotransformación

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, 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 otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un 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*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La C_{max} aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación

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

Farmacogenética

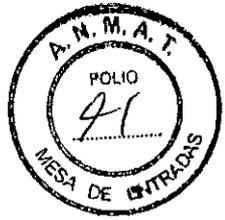
CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxoclopidogrel.

La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de 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 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%).

Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y*8 Un paciente con status 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% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Existen pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

La condición de metabolizador lento se asocia con una respuesta disminuida al efecto antiagregante plaquetario de clopidogrel. Aunque un régimen de dosis más alto en los metabolizadores pobres aumenta la respuesta antiplaquetaria, no se ha establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en 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 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 pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en 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 están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

INDICACIONES:

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado 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 enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes adultos 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 le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



2554

- 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

Clopidogrel está indicado en:

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

POSOLOGIA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

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 entre 75 y 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 formalmente. 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: 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 AAS, con o sin trombolíticos. En 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 de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas.

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

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
-Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



Población pediátrica

Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada.

Forma de administración

Por vía oral.

Puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente del producto.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como por ejemplo 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 aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, 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 cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de 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 de 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 de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en 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

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.639.729

MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

2554



Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (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, incluida la necesidad de plasmaféresis.

Infarto cerebral isquémico reciente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente. Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta.

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

Hemofilia adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida luego del uso de clopidogrel. En los casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) con o sin hemorragia, debe ser considerado el desarrollo de hemofilia adquirida. Los pacientes con un diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser seguidos y tratados por especialistas, y el clopidogrel se debe suspender.

PRECAUCIONES

Reactividad cruzada alérgica:

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada alérgica entre tienopiridinas.

Los pacientes que han tenido previamente hipersensibilidad a otras tienopiridinas deben monitorizarse cuidadosamente por signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Insuficiencia hepática

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Excipientes

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

INTERACCIONES

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias. Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Razón Internacional Normalizada (RIN) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.

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

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

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

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS.

AINE: en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINE, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. Por

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2554



consiguiente, la administración de clopidogrel y AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes:

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

Entre los medicamentos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP): La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel. En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol y olansoprazol. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

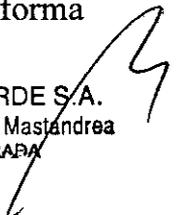
Otros medicamentos: Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de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

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

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

Aparte de la información sobre las interacciones medicamentosas específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUCAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2554



concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos que reducen el colesterol, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

Embarazo:

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia:

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

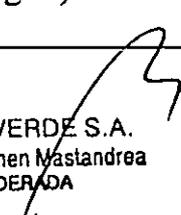
La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS:

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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, granulocitopenia, anemia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel)* |


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA



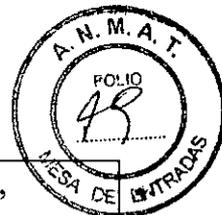
2554

| | | | | |
|--|--|---|----------------------------|--|
| 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 |
| Trastornos oculares | | Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana) | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo | |
| Trastornos vasculares | Hematoma | | | Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Epistaxis | | | Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica |
| Trastornos gastrointestinales | Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia | Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia | Hemorragia retroperitoneal | Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hematomas | Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura) | | Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema) |

S

Sofia M. Abusap
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA



2554

| | | | | |
|--|------------------------------------|--|--|---|
| | | | | multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa,, urticaria, eczema, liquen plano. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | | Hematuria | | Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sangrado en el lugar de inyección. | | | Fiebre |
| Exploraciones complementarias | | Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas. | | |

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosis por administración de 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 de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

2554



HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos y 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

255



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NABRATIN CLOPIDOGREL Comprimidos recubiertos 75 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es NABRATIN y para qué se utiliza?
2. Antes de usar NABRATIN
3. ¿Cómo utilizar NABRATIN?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación del envase
6. Información adicional

1. ¿QUÉ ES NABRATIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

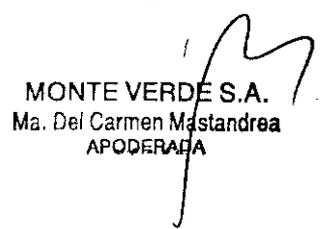
NABRATIN contiene clopidogrel y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre, y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación,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

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

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

- Sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterosclerosis), o
- Ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- Ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como "angina inestable" o "infarto de miocardio". Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI: 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



- Tiene un latido del corazón irregular, una enfermedad llamada “fibrilación auricular”, y no puede tomar medicamentos conocidos como “anticoagulantes orales” (antagonistas de la vitamina K) que previenen la formación de nuevos coágulos e impiden el crecimiento de los coágulos que existen. Le habrán dicho que los “anticoagulantes orales” son más eficaces que el ácido acetilsalicílico o que el uso combinado de NABRATIN y el ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito NABRATIN más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar “anticoagulantes orales” y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

2. ANTES DE USAR NABRATIN

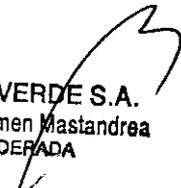
No tome NABRATIN:

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

Tenga especial cuidado con NABRATIN:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia porque:
 - Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago).
 - Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
 - Ha sufrido una herida grave recientemente.
 - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
 - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.
- Si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
- Si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura Trombótica Trombocitopénica o PTT) que incluya fiebre y hematomas (moratones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia).
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el modo en que actúa el medicamento, ya que éste previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. 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.
- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. Del Carmen Mastandrea
 APODERADA

2554



recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir en el uso de NABRATIN o viceversa. Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- anticoagulante orales, medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea,
 - antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
 - heparina, o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
 - omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
 - fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos para tratar las infecciones bacterianas y fúngicas.
 - fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión,
 - carbamazepina, u oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
 - ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario.
- Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito NABRATIN en combinación con ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) generalmente no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

Tenga en cuenta que:

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

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo. Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar NABRATIN. Si queda embarazada mientras está tomando NABRATIN, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento. Si está dando el pecho o planea hacerlo, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento.

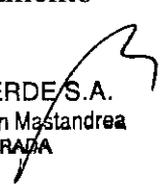
Es poco probable que NABRATIN altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

NABRATIN contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p. ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO UTILIZAR NABRATIN?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2554



indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto), su médico puede prescribirle 300 mg de NABRATIN (4 comprimidos de 75 mg) para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis recomendada es de un comprimido de 75 mg de NABRATIN al día, administrado por vía oral y a la misma hora cada día.

NABRATIN puede tomarse con y sin alimentos.

Deberá tomar NABRATIN durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

Si toma más NABRATIN del que debe

Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia.

Si olvidó tomar NABRATIN

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

Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con NABRATIN

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

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

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, NABRATIN puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:

Fiebre, signos de infección o cansancio extremo. Estos síntomas pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.

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

Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

2554



hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando NABRATIN

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

Otros efectos adversos incluyen:

- *Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):* Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.
- *Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):* Dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, picor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.
- *Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):* Vértigo.
- *Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):* Ictericia, dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas (por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general repentino hasta el desvanecimiento); hinchazón de la boca; ampollas en la piel, alergia en la piel; inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor de las comidas.

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE NABRATIN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento si observa cualquier signo visible de deterioro.

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de NABRATIN

El principio activo es clopidogrel. Cada comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (como bisulfato).

Los demás componentes son: Almidón pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry blanco y Óxido de hierro rojo.

NABRATIN se presenta en envases de:

1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: / /

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N° 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.**

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA