



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 6

BUENOS AIRES, 17 AGO 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000228-09-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IRAOLA Y CIA. S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 5656

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 6

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOPIDOGREL IRAOLA y nombre/s genérico/s CLOPIDOGREL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por IRAOLA Y CIA. S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 5 6 5 6

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-000228-09-5

DISPOSICIÓN Nº: **5 6 5 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **5 6 5 6**

Nombre comercial: CLOPIDOGREL IRAOLA

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO FRASCA S.R.L., GALICIA 2652 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLOPIDOGREL IRAOLA.

Clasificación ATC: B01AC.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBÓTICOS EN PACIENTES QUE HAN SUFRIDO UN INFARTO DE MIOCARDIO (DESDE POCOS DÍAS HASTA UN MÁXIMO DE 35 DÍAS) INFARTO CEREBRAL (DESDE LOS 7 PRIMEROS DÍAS HASTA UN MÁXIMO DE 6 MESES DESPUÉS) O ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA ESTABLECIDA, PACIENTES QUE



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

5 6 5 6

PRESENTAN SINDROME CORONARIO AGUDO. SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE O INFARTO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q) INCLUYENDO PACIENTES QUE SE HAN SOMETIDO A LA COLOCACION DE UN STENT DESPUES DE UNA INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA EN COMBINACION CON ACIDO ACETILSALICILICO (AAS). PACIENTES QUE SUFREN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST, SUBSIDIARIOS DE TERAPIA TROMBOLITICA EN COMBINACION CON AAS.

Concentración/es: 75 mg de CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 12.5 mg, LACTOSA ANHIDRA 107.925 mg, ALMIDON DE MAIZ 10.5 mg, OPADRY II BLANCO 18 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO

Contenido por unidad de venta: por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO

Período de vida Útil: 24 meses

57
K



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Forma de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 30°C; EN LUGAR SECO.
PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **5 6 5 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

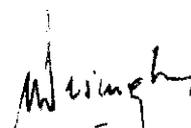
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 6 5 6**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-000228-09-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5656, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por IRAOLA Y CIA. S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLOPIDOGREL IRAOLA

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO FRASCA S.R.L., GALICIA 2652 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLOPIDOGREL IRAOLA.

Clasificación ATC: B01AC.

M



2011 – "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATROFOTROMBÓTICOS EN PACIENTES QUE HAN SUFRIDO UN INFARTO DE MIOCARDIO (DESDE POCOS DÍAS HASTA UN MÁXIMO DE 35 DÍAS) INFARTO CEREBRAL (DESDE LOS 7 PRIMEROS DÍAS HASTA UN MÁXIMO DE 6 MESES DESPUES) O ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA ESTABLECIDA, PACIENTES QUE PRESENTAN SÍNDROME CORONARIO AGUDO. SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE O INFARTO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q) INCLUYENDO PACIENTES QUE SE HAN SOMETIDO A LA COLOCACIÓN DE UN STENT DESPUES DE UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA EN COMBINACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS). PACIENTES QUE SUFREN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, SUBSIDIARIOS DE TERAPIA TROMBOLÍTICA EN COMBINACIÓN CON AAS.

Concentración/es: 75 mg de CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA 12.5 mg, LACTOSA ANHIDRA 107.925 mg, ALMIDÓN DE MAÍZ 10.5 mg, OPADRY II BLANCO 18 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO



2011 - "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Presentación: por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 SIENDO LAS TRES
ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO

Contenido por unidad de venta: por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000
SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 30°C; EN LUGAR SECO.
PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IRAOLA Y CIA. S.A. el Certificado N° 56407, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 17 AGO 2011 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5656**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Proyecto de Rótulo

CLOPIDOGREL IRAOLA
CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 10 comprimidos

Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido contiene:

Clopidogrel (como bisulfato).....	75,00 mg
Lactosa anhidra.....	107,925 mg
Celulosa microcristalina.....	12,5 mg
Almidón de maíz.....	10,5 mg
Opadry II White.....	18,0 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

Troquel:

Código de barras:

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

CLOPIDOGREL IRAOLA Comprimidos recubiertos debe ser conservado a menos de 30° C. Proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

IRAOLA Y CIA S.A.
GLADYS S. PORTNOY
APODERADA

3 6 5 6



IRAOLA Y CIA. S.A.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

Viamonte 2146 7° y 10° piso Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: SUSANA E INDABURU, Farmacéutica.

Elaborado en Galicia 2652 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos para la venta al público y 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos la venta hospitalaria.

A handwritten signature in black ink, located in the lower left quadrant of the page.

IRAOLA Y CIA. S.A.
GLADYS S. FORTNO
APODEADA

A large, stylized handwritten signature in black ink that overlaps the typed name 'GLADYS S. FORTNO' and the word 'APODEADA'.

5656



PROYECTO DE PROSPECTO

CLOPIDOGREL IRAOLA

CLOPIDOGREL

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Clopidogrel (como bisulfato).....	75.00 mg
Lactosa anhidra.....	107.925 mg
Celulosa microcristalina.....	12.5 mg
Almidón de maíz.....	10.5 mg
Opadry II White.....	18.0 mg

ACCION TERAPEUTICA: Agente antitrombótico, inhibidor de la agregación plaquetaria

ACCION FARMACOLOGICA: Inhibidor de la agregación plaquetaria

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Características farmacodinámicas:

CLOPIDOGREL 75 es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Las plaquetas tienen una participación establecida en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica y los eventos trombóticos. Diversos medicamentos inhibidores de la agregación plaquetaria han demostrado que disminuyen la morbilidad de eventos en personas con enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida, evidenciada por la disminución en eventos vasculares cerebrales, ataques isquémicos transitorios, infarto al miocardio o necesidad de angioplastia o revascularización.

El clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GPIIb-IIIa, mediada por el ADP, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria. Para producir la inhibición de la agregación plaquetaria es necesaria la biotransformación del clopidogrel; sin embargo, no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco. CLOPIDOGREL 75 también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes al ADP al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por liberación de ADP. Clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

El clopidogrel modifica irreversiblemente el receptor plaquetario al ADP, en consecuencia, las plaquetas expuestas al fármaco son afectadas durante todo su periodo de vida. La función plaquetaria normal se recupera cuando ocurre el recambio de las plaquetas (aproximadamente a los 7 días).

IRAOLA Y CIA S.A.
GLADYS S. ADORJANY
ABRIL 2004



La inhibición de la agregación plaquetaria es dosis-dependiente y puede observarse a las 2 horas después de la administración oral.

Clopidogrel a dosis de 75 mg/día produce inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; la inhibición se incrementa progresivamente y alcanza un nivel de estabilidad entre los días 3 y 7. En el nivel estable, el porcentaje promedio de inhibición con la dosis de 75 mg/día, oscila entre 40 y 60%.

La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retoman gradualmente a los valores basales, de manera general, dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Características farmacocinéticas:

Absorción, metabolización y distribución: el clopidogrel se absorbe rápidamente después de la administración oral; con dosis repetidas de 75 mg se alcanza la concentración plasmática máxima después de una hora. El clopidogrel es extensamente metabolizado en el hígado, la sustancia de origen es inactiva y alcanza concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación. Su principal metabolito, que también es inactivo, es un derivado carboxílico, el cual representa cerca de 85% del compuesto circulante en plasma, no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco.

El clopidogrel y su principal metabolito se unen reversiblemente *in vitro* a las proteínas plasmáticas (98 y 94%, respectivamente). La unión es no saturable *in vitro* por arriba de la concentración de 100 mcg/ml.

La administración con alimentos no modifica significativamente la biodisponibilidad.

La cinética de los principales metabolitos es lineal (las concentraciones plasmáticas se incrementan en proporción con la dosis) en el rango de dosis comprendido entre 50 y 150 mg de clopidogrel. La absorción es por lo menos de 50% (basado en la excreción urinaria de los principales metabolitos).

La vida media del principal metabolito circulante es de 8 horas después de administraciones única y repetidas.

Eliminación: Después de una dosis oral de clopidogrel radiomarcado en humanos, se excreta aproximadamente 50% por orina y 46% por heces en un intervalo de 120 horas después de la administración del fármaco.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos: Las concentraciones plasmáticas de los principales metabolitos son significativamente más elevadas en ancianos (mayores de 75 años) comparativamente con voluntarios jóvenes sanos; sin embargo, esos niveles plasmáticos más elevados no fueron asociados con diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: Después de dosis repetidas de 75 mg/día los niveles séricos del principal metabolito fueron más bajos en sujetos con insuficiencia renal grave (con depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min) comparados con sujetos sanos y con pacientes con insuficiencia renal moderada (con depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min). No obstante la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en sujetos sanos, la prolongación

FRANCISCA
GLADYS SUROCA
APRIL 2015

5656



del sangrado fue similar a aquella observada en sujetos sanos que recibieron 75 mg/día de CLOPIDOGREL 75. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Raza y género: No existen diferencias significativas en los tiempos de sangrado.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días), infarto cerebral (desde los 7 primeros días hasta un máximo de 6 meses después) o arteriopatía periférica establecida.
- Pacientes que presentan síndrome coronario agudo - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que se han sometido a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Pacientes que sufren infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, subsidiarios de terapia trombolítica, en combinación con AAS.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral

La dosis de Clopidogrel es de un comprimido de 75 mg al día

En la prevención de eventos tromboticos subagudos posteriores a la colocación de Stent coronario, la dosis a emplear es de 75 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con ácido acetilsalicílico. Algunos estudios recomiendan una dosis de carga de CLOPIDOGREL de 300 mg el primer día, administrados por vía oral, continuando con dosis de 75 mg al día a largo plazo (mínimo 1 año).

En la prevención de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, la administración de 75 mg al día de CLOPIDOGREL 75, adicionado a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico disminuye el riesgo de angina refractaria, reinfarto y muerte.

CLOPIDOGREL 75 se administra a largo plazo, independientemente del riesgo de eventos isquémicos y de la combinación con otras terapias cardiovasculares (como heparinas/HBPM, inhibidores Gp IIb/IIIa, hipolipemiantes, betabloqueadores e IECA's).

CONTRAINDICACIONES:

CLOPIDOGREL 75 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

CLOPIDOGREL también está contraindicado en aquellos pacientes con sangrado patológico activo, como por ejemplo úlcera péptica y hemorragia intracraneal, en la insuficiencia hepática severa y durante la lactancia materna (ver Embarazo y Lactancia)

PRECAUCIONES GENERALES:

Cuando se sospeche sangrado y efectos indeseables hematológicos deberá realizarse biometría hemática y otros estudios de laboratorio apropiados, debido al riesgo de que estas alteraciones clínicas se presenten durante el curso del tratamiento (véase Reacciones secundarias y adversas).

BRACONTE S.A.
GLADYS ESPORTINCY
APULCAMA

1
5656



Al igual que otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente requiere cirugía programada y no se desea efecto antiplaquetario, el clopidogrel deberá ser suspendido 7 días antes de la cirugía.

CLOPIDOGREL 75 prolonga el tiempo de sangrado y debe ser usado con precaución en pacientes con lesiones que tengan propensión al sangrado (particularmente gastrointestinales o intraoculares).

Se debe advertir al paciente que, mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración de la habitual. El paciente deberá informar al médico o al odontólogo que está bajo tratamiento con clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica así como antes de iniciar tratamiento con otros medicamentos.

Han sido reportados raramente casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) posterior al uso de clopidogrel, en algunos casos después de una corta exposición. Se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada con alteraciones neurológicas, fiebre o disfunción renal. PTT es una condición que requiere tratamiento inmediato.

La experiencia con el clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada, por lo que debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

CLOPIDOGREL 75 deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diátesis hemorrágica.

La seguridad de la coadministración del clopidogrel con warfarina no ha sido establecida. Debido al riesgo de sangrado, la administración concomitante de estos dos medicamentos debe realizarse con precaución.

Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (como AAS y AINES) deben ser utilizados con precaución en pacientes que reciben clopidogrel.

El uso concomitante con fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (Ver Interacciones). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de la familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante del clopidogrel.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo: Se han realizado estudios de reproducción en ratas con dosis de clopidogrel de 500 mg/kg/día y en conejos con dosis hasta de 300 mg/kg/día, dichas pruebas no han evidenciado ningún efecto en fertilidad o daño fetal. En humanos, no existen estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo. En consecuencia, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, el clopidogrel solamente se utilizará durante el embarazo si a criterio del médico el fármaco resulta claramente necesario.

IRACLIYOLA
GLADYS MENDEZ
APLICADA



Lactancia: Estudios llevados a cabo en ratas han demostrado que el clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna; sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y en virtud del potencial de eventos adversos serios en niños lactando, se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el fármaco, tomando en cuenta una exhaustiva evaluación del riesgo/beneficio.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 11300 pacientes, incluyendo a 7000 pacientes tratados durante 1 año o más. En un amplio estudio clínico controlado el clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado comparado con ácido acetil salicílico 325 mg/día. La tolerabilidad global de clopidogrel en este estudio fue similar a la del ácido acetilsalicílico, independientemente de edad, raza o género.

Los efectos adversos clínicamente relevantes fueron:

Hemorrágicos: La incidencia global de sangrado en los grupos de clopidogrel y AAS (Acido acetil salicílico) fue la misma (9.3%). La incidencia de casos severos fue de 1.4% y 1.6% en los grupos clopidogrel y AAS, respectivamente. El sangrado gastrointestinal se presentó en 2.0% del grupo que recibió clopidogrel y en 2.7% de los pacientes que recibieron AAS. La incidencia global de otros sangrados fue de 7.3% en el grupo clopidogrel y 6.5% en el grupo AAS; sin embargo, la incidencia de los eventos serios fue similar en ambos grupos. Los eventos más frecuentemente reportados fueron púrpura, sangrado de encías y epistaxis.

Otros eventos menos frecuentemente reportados fueron hematuria, hematomas y sangrado conjuntival. La incidencia de sangrado intracraneal fue de 0.4% con clopidogrel comparado con 0.5% presentado con el AAS.

Hematológicos: Se observó neutropenia severa (< 0.450 G/l) en 4 pacientes (0.04%) en el grupo tratado con clopidogrel y 2 pacientes (0.02%) en el grupo tratado con AAS. Dos de los 9,599 pacientes que recibieron clopidogrel presentaron recuento de neutrófilos en cero (debe considerarse la posibilidad de mielotoxicidad cuando un paciente presenta fiebre o algún signo de infección, aunque el riesgo es muy bajo). Un caso de anemia aplásica se presentó durante el tratamiento con clopidogrel. La incidencia de trombocitopenia severa (< 80 x G/l) fue del 0.2% para clopidogrel y de 0.1% para AAS. Muy raramente se han comunicado casos de recuento de plaquetas menores a 30 x G/l.

Gastrointestinales: Los eventos gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación) se presentaron con una incidencia significativamente menor que con AAS (27.1% contra 29.8%). La incidencia de úlcera péptica, gástrica o duodenal, fue del 0.7% para clopidogrel y de 1.2% para AAS. Se presentó diarrea en 4.5% de los pacientes.

Cutáneos: La incidencia de trastornos cutáneos severos fue similar para ambos medicamentos. La presentación de exantema y prurito fue mayor en el grupo que recibió clopidogrel.

Sistema nervioso central y periférico: La incidencia de alteraciones neurológicas se observó en 22.3% de los pacientes; los reportes incluyen cefalea, vértigo, parestesia y mareo.

Hepáticas y biliares: Se observó incremento en los niveles séricos de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia en 3.5% de los pacientes que recibieron clopidogrel, similar a la presentada en pacientes que recibieron AAS: 3.4%.

IRACLIA TORRES
GLADYS S. TORRES



En la experiencia poscomercialización de clopidogrel se ha encontrado:

Piel: Prurito, urticaria, exantema maculopapular o eritematoso y muy raramente angioedema, erupciones bulosas (eritema multiforme).

Musculosquelético: Muy raramente, artralgia y artritis.

Neurológico: Muy raramente, confusión, alucinaciones y trastornos del gusto.

Hepático: Muy raramente, hepatitis y alteraciones de las funciones hepáticas.

Respiratorio: Muy raramente broncoespasmo.

Hematológico: Muy raramente casos serios de sangrado, principalmente en piel, sistema musculosquelético, ocular (conjuntival y retiniano), respiratorio (epistaxis), hematuria, hemorragia en heridas quirúrgicas; casos de sangrado con desenlace fatal (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal). Excepcionalmente, casos de agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

Urinario: Muy raramente, glomerulopatía, niveles anormales de creatinina.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa: Debido a que pudiera presentarse una interacción farmacodinámica con clopidogrel, el uso concomitante debe ser manejado con precaución.

Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel sí potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante 24 horas no incrementa significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducida por el clopidogrel. Sin embargo, ya que puede presentarse una interacción farmacodinámica entre estos dos medicamentos, el uso concomitante debe manejarse con precaución.

Heparina: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, el clopidogrel no modificó el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producida por el clopidogrel. El tratamiento concomitante debe realizarse con precaución, por la posibilidad de interacción farmacodinámica.

Warfarina: La seguridad de la coadministración de clopidogrel con warfarina no se ha establecido, en consecuencia, la administración de estos dos agentes deberá realizarse con precaución.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrando conjuntamente clopidogrel y naproxeno, observándose un incremento en sangre oculta en heces. Por consiguiente, el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución.

Otros medicamentos: No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol y nifedipina. La actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

IRACLI...
GLADYS...

La farmacocinética de clopidogrel no se modifica por la toma de antiácidos; asimismo, la farmacocinética de digoxina o teofilina no se modifica por efecto del clopidogrel.



Activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA): Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel, activador de plasminógeno y heparina en pacientes con infarto miocárdico reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administró heparina y activador de plasminógeno simultáneamente con ácido acetilsalicílico.

Otros tratamientos concomitantes:

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. El uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse.

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

Información procedente de estudios realizados en microsomas de hepatocitos humanos indican que el clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP 2C9). Esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenitoína, tolbutamida, toracemida, tamoxifeno, fluvastatina y AINEs que son metabolizados por la CYP 2C9.

No se observaron interacciones significativas en pacientes que recibieron terapia concomitante de clopidogrel con diuréticos, agentes betabloqueadores, inhibidores de la ECA, calcioantagonistas, agentes hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos, antiepilépticos y terapia hormonal de reemplazo, sin encontrarse evidencia de interacciones clínicamente significativas.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

A la fecha, no se ha descrito ninguna alteración en pruebas de laboratorio con la administración de clopidogrel.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

El clopidogrel no evidenció efectos carcinogénicos cuando fue administrado en ratones durante 78 semanas y en ratas durante 104 semanas en dosis superiores a 77 mg/kg/día.

El clopidogrel no demostró genotoxicidad en la prueba *in vivo* de micronúcleos por vía oral en ratón ni en pruebas *in vitro* como: prueba de Ames, prueba de reparación de DNA en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chino y análisis de cromosomas en metafase en linfocitos humanos.

Se observó que el clopidogrel no presentó efecto alguno sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de 400 mg/kg/día.

Administrando dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y de hasta 300 mg/kg/día en conejos, se observó que el clopidogrel no tuvo efecto teratogénico.

5 6 5 6



MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de hemorragia y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de observar hemorragias, 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 hemorragia, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (001) 4962-2247 ó 4962-6866

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6848/4658-7777

*Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

Presentaciones

Clopidogrel Iraola 75 mg por 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos para la venta al público y 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo

CONSERVACIÓN

Conservar a menos de 30 ° C, en lugar seco. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°.

IRAOLA Y CIA. S.A.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

Viamonte 2146 7° y 10° piso Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: SUSANA E INDABURU - Farmacéutica.

Elaborado en Galicia 2652.Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fecha de última revisión:...../...../.....