



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-55501468-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-55501468-APN-DGA#ANMAT 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NABRATIN / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) 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 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 MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NABRATIN / CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL (COMO CLOPIDOGREL BISULFATO) 75 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: IF-2019-60652958-APN-DERM#ANMAT – Rótulo UHE: IF-2019-60652759-

APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF2019-60653261-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-60652407-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.812, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-55501468-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.29 09:13:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.29 09:13:40 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

NABRATIN
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 1 comprimido recubierto.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Clopidogrel	75,00 mg
(como clopidogrel bisulfato)	97,85 mg)

Excipientes: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry blanco, óxido de hierro rojo, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N°: 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

NOTA: igual texto se utilizara para las presentaciones de 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 92 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CC-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55501468- MONTE VERDE - Rotulo - Certificado N50812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:25:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:25:07 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

NABRATIN
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Clopidogrel	75,00 mg
(como clopidogrel bisulfato)	97,85 mg)

Excipientes: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry blanco, óxido de hierro rojo, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original a temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N°: 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

NOTA: igual texto se utilizara para las presentaciones de 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 93 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55501468- MONTE VERDE - Rotulo UHE - Certificado N50812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:24:43 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:24:44 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

NABRATIN
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto, contiene:

Clopidogrel	75,00 mg
(como clopidogrel bisulfato)	97,85 mg)

Excipientes: almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa anhidra, polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry blanco, óxido de hierro rojo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria.

Código ATC: B01AC04

INDICACIONES

NABRATIN está indicado en adultos para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes 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 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).
 - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

NABRATIN también está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular:

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

FARMACOLOGÍA

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 73 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE WERRER S.A.

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.

Es necesaria la biotransformación de clopidogrel para conseguir la inhibición de la agregación plaquetaria.

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%. 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 inactivo 9272004-ABNidogrel

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 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.

El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores pobres e intermedios disminuye la C_{max} y el AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de una dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y pobres. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

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 15-30 mL/min/1.73 m²) no se ha observado una diferencia significativa en la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel en comparación con los pacientes con función renal normal.

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.

POSOLOGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y pacientes de edad avanzada:

NABRATIN 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 NABRATIN 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: NABRATIN 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 NABRATIN 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:

NABRATIN se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con NABRATIN hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).

Si se olvida una dosis:

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 76 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

- 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.

Población pediátrica:

NABRATIN 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.

Los comprimidos de NABRATIN deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua.

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, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina. 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 su efecto antiagregante.

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

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.

Sustratos del CYP2C8:

Se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8.

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:

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

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. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia.

Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

Insuficiencia renal:

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

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:

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:

Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución.

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

2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

FARM. KARINA A. FLORES
CC DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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

ISRS: Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel 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, fluóxetina, 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.

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.

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 de un estudio clínico indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9 pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

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 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.

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS

En base a información de dominio público, 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	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia
	Raras	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave
	Muy raras	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia A adquirida, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardiacos	No conocida	Síndrome Kounis ¹
Trastornos del Sistema inmunológico	Muy raras	Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides
	No conocida	Hipersensibilidad ² Síndrome de insulina autoinmune ³
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal ⁴ , cefalea, parestesias, mareo
	Muy raras	Alteración del gusto, ageusia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Vértigo
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hematoma
	Muy raras	Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
	Muy raras	Hemorragia del tracto respiratorio ⁵ , broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
	Poco frecuentes	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia
	Raras	Hemorragia retroperitoneal
	Muy raras	Hemorragia gastrointestinal y

IP-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

		retroperitoneal ⁴ , pancreatitis, colitis ⁶ , estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hematomas
	Poco frecuentes	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)
	Muy raras	Dermatitis bullosa ⁷ , angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, Síndrome DRESS ⁸ , erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano
Trastornos del sistema reproductivo y la mama	Raras	Ginecomastia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras	Hemartrosis, artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria
	Muy raras	Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Sangrado en el lugar de inyección.
	Muy raras	Fiebre
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

¹ Angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico, en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel.

² Debida a reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).

³ Síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa)

⁴ Se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte.

⁵ Incluye hemoptisis y hemorragia pulmonar

⁶ Incluye colitis ulcerosa o linfocítica

⁷ Incluye necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, y pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)

⁸ Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

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:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente desde 15° C hasta 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N°: 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: / /

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 84 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55501468- MONTE VERDE - prospectos - Certificado N50812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:25:36 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:25:38 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NABRATIN
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina
Receta

Venta Bajo

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. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

FARM. KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14123
MONTE VERDE S.A.

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).

- 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.

Si cree que algo de esto puede afectarle, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar NABRATIN

Tenga especial cuidado con NABRATIN:

Antes de empezar el tratamiento con NABRATIN informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- 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.

- Durante el tratamiento con NABRATIN:
 - 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 (moretones) bajo la

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

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.

Tenga en cuenta que:

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

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

- medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia como:
 - 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,
 - ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario.
 - un inhibidor de la recaptación de serotonina (como fluoxetina o fluvoxamina y otros fármacos del mismo tipo), medicamentos utilizados normalmente para el tratamiento de la depresión,
- omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
- fluconazol, voriconazol, medicamentos para tratar fúngicas.
- efavirenz, un medicamento para el tratamiento de las infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana),
- carbamazepina, u oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento para la depresión,
- repaglinida, medicamento para el tratamiento de la diabetes,
- paclitaxel, medicamento para el tratamiento del cáncer.

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.

NABRATIN puede tomarse con y sin alimentos.

IF-2019-55967204-APN/DGA#ANMAT

Página 87 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MÖNTE VERDE S.A.

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

La dosis recomendada, incluso para los pacientes con una enfermedad llamada "fibrilación auricular" (un latido cardiaco irregular), es de un comprimido de 75 mg de NABRATIN al día, administrado por vía oral con o sin alimentos y a la misma hora cada día.

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.

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

Si olvidó tomar NABRATIN

Si olvida tomar una dosis de NABRATIN, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 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 toma más NABRATIN del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

Página 88 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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 sufren.

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 moretones 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, 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,

IF-2019-55967204-APN/DGA#ANMAT

estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, picazón, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

- *Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):* Vértigo, aumento del tamaño de las mamas en los varones.
- *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 o pérdida del gusto de las comidas.
-
- *Efectos adversos con frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):* Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal, síntomas persistentes de bajo nivel de azúcar en la sangre.

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.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5. CONSERVACIÓN DE NABRATIN

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 día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente desde 15° C hasta 30° C.

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

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.

IF-2019-55967204-APN-DGA#ANMAT

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14129
MONTE VERDE

Presentación:

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN.

CERTIFICADO N°: 50.812

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: / /

IF-2019-55967204-ARN-DGA#ANMAT

Página 91 de 150

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-55501468- MONTE VERDE -Inf pacientes - Certificado N50812

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:24:06 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:24:07 -03'00'