República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2742-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Diciembre de 2018

Referencia: EX-2018-46685405-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-46685405-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PLEYAR / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg; aprobada por Certificado N° 48.461.

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.

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 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PLEYAR / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y

concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2018-55896096-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2018-55895814-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-55865978-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.461, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos.

EX-2018-46685405-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.18 13:08:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.18 13:08:39 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

PLEYAR
CLOPIDOGREL, 75 mg
Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-55896096-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-46685405- Rótulo primario Certificado Nº48461

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, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 15:51:54 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 15:51:55 -03'00'

ORIGINAL

000032

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

PLEYAR

CLOPIDOGREL, 75,00 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel 75,00 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio, Povidona K 30, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa, Croscarmelosa sódica, Crospovidona, Celulosa microcristalina, Estearil fumarato de sodio, Talco, Bióxido de titanio, Propilenglicol, Sacarina sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 48.461

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.137
APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-55895814-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-46685405- Rótulo secundario Certificado N°48461

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, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 15:51:23 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 15:51:24 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

PLEYAR

CLOPIDOGREL, 75,00 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel 75,00 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio 19 mg, Povidona K 30 15,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,9 mg, Lactosa 38 mg, Croscarmelosa sódica 22,8 mg, Crospovidona 11,4 mg, Celulosa microcristalina 162,45 mg, Estearil fumarato de sodio 3,8 mg, Talco 9,1 mg, Bióxido de titanio 5,7 mg, Propilenglicol 0,84 mg, Sacarina sódica 0,24 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,2 mg, Polietilenglicol 6000 1,8 mg, Óxido de hierro rojo 0,12 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico – Antiplaquetario.

CÓDIGO ATC: B01AC04

INDICACIONES

PLEYAR está indicado para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado en:

Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS). - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular: En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario y en forma subsiguiente la activación, mediada por ADP, del complejo glicoprotéico GPIIb/IIIa, inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria. La biotransformación del clopidogrel es una condición necesaria para la inhibición de la agregación plaquetaria, aunque no se ha aislado, hasta el momento, un metabolito activo responsable de la actividad de la droga. La droga inhibe además la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas además de ADP, al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. No inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

La unión del clopidogrel al receptor plaquetario de ADP es irreversible; por lo tanto, las plaquetas expuestas a estas drogas quedan afectadas permanentemente.

Luego de su administración oral en dosis únicas se observa una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria a las dos horas. La inhibición alcanza un nivel estable entre el tercero y séptimo día de administración. En condiciones estables el nivel promedio de inhibición con una dosis de 75 mg de clopidogrel es del 40 al 60%. Una vez interrumpido el tratamiento, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría retornan a niveles basales en aproximadamente 5 días.

FARMACOCINÉTICA

Después de su administración oral en dosis repetidas de 75 mg, las concentraciones plasmáticas del compuesto original son muy bajas y por lo general se encuentran por debajo del límite de medición después de dos horas de administración de la dosis. El metabolismo es principalmente hepático. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, que tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria. Representa un 85% de los compuestos circulantes en el plasma relacionados con la droga. Aproximadamente el 50% de la droga se elimina por vía urinaria y un 46% por heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito es de 8 hs.

La administración de clopidogrel con las comidas no altera en forma significativa la biodisponibilidad de la droga.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

La absorción a nivel del tubo digestivo es rápida alcanzando su principal metabolito niveles pico en el plasma en aproximadamente 1 hora posterior a su administración. La farmacocinética de dicho metabolito es lineal dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de clopidogrel.

El clopidogrel y su principal metabolito circulante se une en forma reversible in vitro a las proteínas del plasma humano (98 y 94% respectivamente).

La droga se hidroliza rápidamente en su derivado ácido carboxílico, observándose en el plasma y en la orina la forma glucurónido de dicho derivado.

En ancianos las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas que en voluntarios sanos jóvenes. Estas diferencias no se asociaron a distinta actividad sobre la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min) los niveles plasmáticos del principal metabolito fueron inferiores cuando se comparó con sujetos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue un 25% inferior de la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel por día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En un pequeño estudio que comparó hombres y mujeres, se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación del tiempo de sangría. En un gran estudio clínico controlado que comparó clopidogrel vs aspirina (CAPRIE) la incidencia de elementos críticos, efectos adversos y parámetros de laboratorios anormales fue similar en hombres y mujeres.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada:

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-56860978-APN-DGRMIANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas

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

Población pediátrica: Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

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

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

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

Forma de administración
PLEYAR se administra por vía oral con o sin alimentos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias. Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares). Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-56866978-APN-DGRMIAMMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TECNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción 5 renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis. Hemofilia adquirida Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

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 dé 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 (ver la lista de inhibidores del CYP2C19).

Sustratos del CYP2C8

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

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-56869978-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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 lo 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

PLEYAR 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 medicamentosas

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 Relación Normalizada Internacional (INR) 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.I.F. y A.
IF-2018-55869978-APN-DERM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
MAT. PROF. 12.437

significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año.

Aspirina

La aspirina no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP. La administración simultánea de 500 mg de aspirina dos veces por día durante 1 día no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por clopidogrel. La agregación plaquetaria inducida por colágeno fue potenciada cuando se coadministraron aspirina y clopidogrel. No está establecida la seguridad de la administración conjunta crónica de aspirina y clopidogrel.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
IF-2018-46860978-APN-DGRMIANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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 dé 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. Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, por ejemplo, omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

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 (ver sección 4.4). Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos

Se han realizado diversos estudios clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, o estrógenos. Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Medicamentos sustratos del CYP2C8

Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios in vitro han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucurónico de clopidogrel. 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 GP IIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.137
APODERADO

Embarazo

En estudios animales sobre reproducción no se evidenciaron disminución de la fertilidad ni toxicidad fetal debidas a clopidogrel. Sin embargo, no hay estudios adecuados ni bien controlados en humanos. Por lo tanto, **PLEYAR** debe utilizarse durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia

Estudios en animales demostraron eliminación de clopidogrel y sus metabolitos en leche materna. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Se recomienda por lo tanto tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, tomando en cuenta la importancia de la misma para la madre que amamanta.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en la población pediátrica no ha sido establecida.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y raza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas. La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos estudios clínicos, así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento. En el ensayo CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de similar para clopidogrel y AAS. En el ensayo CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS. En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2018-45969973-APN-DGRM#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de tratamiento fibrinolítico o con heparina. En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos. En el ensayo ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel más AAS que el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel más AAS; 3,5% en el grupo de placebo más AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel más AAS comparado con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos, en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel más AAS y 0,7% en el grupo de placebo más AAS) y de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida *
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos cardiacos				Síndrome Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

				alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, parasugrel)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto, ageusia
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastro-intestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLA
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

				linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo urticaria, eczema, liquen plano.	hematomas	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos(DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa,
Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre
Exploraciones complementarias.		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO

IF-2018-55865978-APN-DGNPM#ANMAT

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

SOBREDOSIFICACIÓN

En el estudio CAPRIE, se informó un caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años ingirió una dosis de 1.050 mg (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se registraron efectos adversos asociados, no se instituyó tratamiento especial y la paciente se recobró sin secuelas.

En voluntarios sanos que recibieron una dosis de 600 mg de clopidogrel, no se informó sobre la aparición de efectos adversos. El tiempo de sangría se prolongó en un factor de 1,7, similar al que se observa con la dosis terapéutica de 75 mg/día de clopidogrel.

La dosis letal para ratones y ratas fue de 1.500 a 2.000 mg/kg y para monos fue de 3.000 mg/kg.

Desde el punto de vista biológico, en caso de ser necesario una reversión rápida de los efectos farmacológicos de **PLEYAR**, puede estar indicada la transfusión de plaquetas.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 48.461

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-55865978-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-46685405- Prospectos Certificado N°48461.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 14:52:53 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.01 14:52:56 -03'00'