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

DISPOSICIÓN Nº 0548

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017272-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL NORTHIA / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado Nº 51.132.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 62 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL NORTHIA / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado Nº 51.132 y Disposición Nº 5741/03, propiedad de la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 16 a 25, 26 a 35 y 36 a 45.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5741/03 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 25, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.132 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-017272-10-9

DISPOSICION Nº 0548

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0548..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.132 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLOPIDOGREL NORTHIA / CLOPIDOGREL,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5741/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012837-02-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5741/03.-	Prospectos de fs. 16 a 25, 26 a 35 y 36 a 45, corresponde desglosar de fs. 16 a 25.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS NORTHIA S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.132 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....24 ENE 2011....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-017272-10-9

DISPOSICIÓN Nº

js **0548**

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

NORTHIA

548

PROYECTO DE PROSPECTO
Industria Argentina

Venta bajo receta

CLOPIDOGREL NORTHIA
CLOPIDOGREL

Comprimidos recubiertos 75 mg
Código ATC: B01AC04

FORMULA:

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Clopidogrel	75,00 mg
Talco	20,00 mg
Glicolato de Almidón Sódico	8,00 mg
Avicel PH 200 c.s.p.	350,00 mg
Talco	1,75 mg
Dióxido de Titanio	2,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 15Cp	5,25 mg
Polietilenglicol	1,00 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antiagregante plaquetario. Antitrombótico.

INDICACIONES:

Clopidogrel Northia se indica para la reducción de eventos aterotrombóticos en los siguientes casos:

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

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

2- Síndrome Coronario Agudo:

En los casos de Angina Inestable tanto cuando la conducta terapéutica sea el tratamiento farmacológico, o la revascularización coronaria por métodos transcutáneos con o sin stent o por el procedimiento quirúrgico de by-pass arterial, el Clopidogrel ha demostrado disminuir la incidencia de recidivas, complicaciones y/o accidentes cerebrovasculares.

En los casos de Infarto Agudo de Miocardio el Clopidogrel ha demostrado disminuir la incidencia de recidivas, complicaciones y/o accidentes cerebrovasculares fatales.

Este beneficio terapéutico no se ha comprobado en pacientes que fueron sometidos primariamente a Angioplastia.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12049

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que una variedad de drogas que inhiben la función plaquetaria disminuyen los eventos mórbidos en personas con afección cardiovascular aterosclerótica establecida y evidenciada por ACV Isquémico o ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio, angor péctoris inestable o la necesidad de efectuar cirugía de by-pass vascular o angioplastia.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

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

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

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

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

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

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

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO:

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 17.949

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

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

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

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

Pacientes especiales:
La farmacocinética del metabolito activo del Clopidogrel no ha sido determinado en estas poblaciones especiales:
Pacientes geriátricos:
En pacientes geriátricos (≥ 75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes no se han observado diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No es necesario efectuar un ajuste de la dosis en pacientes geriátricos.
Pacientes con Insuficiencia Renal:
Después de administrar dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día a pacientes insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue más baja (25%) que la observada en voluntarios sanos, no obstante, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a la observada en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de Clopidogrel por día.
Pacientes con Insuficiencia Hepática:

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12949

Después de administrar dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día durante 10 días a pacientes insuficiencia hepática la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en voluntarios sanos. La prolongación del tiempo de sangría fue similar en ambos grupos.
Diferencia por Sexo:
En un estudio clínico comparando el efecto de Clopidogrel en Hombres y Mujeres se observó una menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en mujeres, pero no se observó diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. En otro estudio mayor (CAPRIE) no se observaron diferencias en hombres y mujeres.
Diferencia por Raza:
La prevalencia de genes alelos de la CYP2C19 relacionados con el metabolismo intermedio o bajo de la enzima CYP2C19 difiere de acuerdo a la raza.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
1- Infarto de Miocardio reciente, Accidente Cerebrovascular reciente o Enfermedad Arterial Periférica reciente:
La dosis recomendada de Clopidogrel Northia es de 75 mg una vez por día.

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

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

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

ADVERTENCIAS
Se han descripto casos de Púrpura Trombocitopénica Trombótica en pacientes previamente medicados con Clopidogrel aún en períodos breves, menores de 2 semanas.

PRECAUCIONES

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12 040

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

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

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

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

Interacciones:
Omeprazol: Debido a que el Clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo por medio de la enzima CYP2C19 la coadministración de fármacos que inhiben dicha enzima (por ej. el Omeprazol) puede causar una disminución de los niveles plasmáticos del metabolito activo del Clopidogrel produciendo una disminución de su eficacia. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúan como antagonistas de los receptores H2 (por ej. ranitidina, famotidina), omitiendo la Cimetidina que puede interferir con el efecto del Clopidogrel. Pueden además administrarse Antiácidos (como sales y bases neutralizantes por su efecto buffer).

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

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

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires - Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butt
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12.949

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

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

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

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

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

El Clopidogrel ha sido administrado en forma contínua con una variedad de medicaciones concominantes incluyendo diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas cálcicos, agentes que disminuyen el colesterol, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos (incluyendo insulina), trombolíticos, heparina (la común y la Heparina de Bajo Peso Molecular), antagonistas GPIIb/IIIa, agentes antiepilépticos y tratamiento hormonal de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

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

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M N 12.945

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

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

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

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

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

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

Información para los pacientes:
Se debe advertir a los pacientes que pueden llevar más tiempo del habitual detener una hemorragia cuando toman Clopidogrel Northia, y que deben informar a su médico sobre cualquier pérdida de sangre fuera de lo habitual. Los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando Clopidogrel Northia antes de programar una cirugía y de tomar algún nuevo fármaco.

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12649

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

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

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

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Mónica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica

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

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

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

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

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

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12.340

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

CONSERVACION:
Proteger de la luz y la humedad y a temperatura hasta 30° C.

PRESENTACIONES:
CLOPIDOGREL NORTHIA 75 mg: envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.
CLOPIDOGREL NORTHIA 75 mg USO HOSPITALARIO: envases conteniendo 105, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Elaborado en: Juan Agustín García 5420 – Capital Federal

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº 51.132
Fecha de Vencimiento:
Fecha de última revisión:

Directora Técnica: Dra. Mónica P- Butti – Bioquímica-Farmacéutica.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios NORTHIA SACIFIA
Madero 135 - (C1408BRA)
Buenos Aires.
Argentina.

Laboratorios Northia S.A.C.I.F.I.A.
Madero 135/166 - C1408BRA Buenos Aires – Argentina - Tel: (54-11) 4016-4200 - Fax: (54-11) 4642-7975

PATRICIO LECUONA
APODERADO
Laboratorios Northia SACIFIA

Dra. Monica Patricia Butti
Directora Técnica
Laboratorios Northia SACIFIA
Bioquímica Farmacéutica
M.N. 12.949