



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1017

BUENOS AIRES, 07 DE FEBRERO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000070-12-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1017

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1017

especialidad medicinal de nombre comercial MONREXy nombre/s genérico/s CLOPIDOGREL, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO -INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR-_VERSION01.PDF / 13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF / 1.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

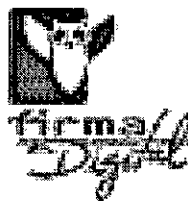


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1017

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°1-0047-0001-000070-12-6



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

MONREX CLOPIDOGREL Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

CLOPIDOGREL (como clopidogrel bisulfato).....75 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 90,0 mg; estearil fumarato de sodio 3,0 mg; dióxido de silicio coloidal 800 mcg; crospovidona 6,0 mg; lactosa anhidra c.s.p. 300,0 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 6,0 mg; rojo punzó (4R) 40 mcg; Opadry Clear (YS-1-7006) 1,3 mg; sacarina sódica 26 mcg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antitrombótico. Antiplaquetario. Código ATC: B01AC04

INDICACIONES:

MONREX está indicado en adultos para la prevención 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través de los citocromos P450 (CYP) hepáticos para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros

agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros fármacos, 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 de equilibrio (steady state) observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y el 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales dentro de 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.

Metabolismo:

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 CYPs. Clopidogrel primero se metaboliza a 2-oxo-clopidogrel que posteriormente da lugar a la formación del 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.

Eliminación:

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ¹⁴C 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 vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

Farmacogenética:

Varios CYPs polimórficos activan clopidogrel. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. 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 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19.

	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	<u>74</u>	<u>66</u>	<u>38</u>
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	<u>26</u>	<u>29</u>	<u>50</u>
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>14</u>

Hasta la fecha el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores lentos e intermedios disminuye C_{max} y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de 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 lentos en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. 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%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y lento combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observó sólo en los metabolizadores lentos.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Puede haber variables genéticas de otros CYPs con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito activo de clopidogrel.

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia renal:

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Insuficiencia hepática:

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

Raza:

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varían 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.

Estudios Clínicos:

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 80.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida.

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos en comparación con AAS (variable principal combinada de IAM, ictus isquémico y muerte vascular). En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos con clopidogrel y 1.020 con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4]; $p = 0,045$), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales en los que se evita la aparición de un nuevo evento isquémico. El análisis de la mortalidad total como variable secundaria no mostró ninguna diferencia significativa entre clopidogrel (5,8%) y AAS (6,0%).

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio parecía superior (alcanzando significación estadística con una $p = 0,003$) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquéllos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto a AAS) en los pacientes con infarto

cerebral (RRR = 7,3%; IC: - 5,7 a 18,7 [p=0,258]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR = - 4,0%; IC: - 22,5 a 11,7 [p=0,639]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes \leq 75 años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

Síndrome coronario agudo

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) o placebo (N = 6.303), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 20% (IC 95% de 10-28%; p = 0,00009) para el grupo tratado con clopidogrel (RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22% (IC: 8,6; 33,4); 32% (IC: 12,8; 46,4); 4% (IC: -26,9; 26,7); 6% (IC: -33,5; 34,3) y 14% (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

La utilización de clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR = 43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%, p = 0,0005) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo

tratado con clopidogrel y 363 (5,8%) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

Los beneficios observados con clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares tanto a nivel agudo como a largo plazo (heparina/HBPM, inhibidores GPIIb/IIIa, fármacos hipolipemiantes, betabloqueantes e IECAs). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados: CLARITY y COMMIT.

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1.752) o placebo (n=1.739), ambos en combinación con AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes \geq 65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

El 15,0% de los pacientes en el grupo de clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron la variable principal lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo los de edad y raza, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22.961) o placebo (n=22.891), en combinación con AAS

(162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ($p=0,002$) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg con o sin alimentos.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido.

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.

Farmacogenética

La metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores lentos.

Pacientes pediátricos

Aún no ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes.

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.

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 ESPECIALES DE EMPLEO

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 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 elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención.

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en 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 recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Farmacogenética:

En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos

cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal.

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 medicamentos que inhiben el CYP2C19.

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.

Interacciones Medicamentosas:

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

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

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

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

AINE: en un ensayo 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.

Otros tratamientos concomitantes:

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en 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 medicamentos que inhiben el CYP2C19.

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

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):

En un ensayo clínico cruzado, de clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido de 75 mg/día) sólo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el clopidogrel) administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó un 45% (Día 1) y un 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) con 5µM de ADP disminuyó un 39% (24 horas) y un 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro ensayo se observó que la administración de clopidogrel y omeprazol con 12 horas de diferencia no previno su interacción que probablemente se llevó a cabo por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. Se espera que el esomeprazol produzca una interacción similar con el clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. No existen datos concluyentes sobre la interacción farmacodinámica de clopidogrel y otros IBPs

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros medicamentos:

Se han realizado diversos ensayos 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 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.

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del CYP2C9.

Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINE, que son metabolizados por el citocromo CYP2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Aparte de las interacciones 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 hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad:

La administración de dosis de hasta 77 mg/kg por día durante 78 semanas en ratones y 104 semanas en ratas (más de 25 veces la concentración plasmática en humanos a las dosis recomendadas) no evidenció carcinogenicidad. Tampoco se observó genotoxicidad en 4 ensayos *in vitro* y uno *in vivo*, ni efectos sobre la fertilidad de ratas machos y hembras tratados con dosis orales de hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis recomendada en humanos).

Embarazo y Lactancia:

Si bien los estudios realizados en ratones y conejos no produjeron evidencias de una disminución de la fertilidad ni de efectos tóxicos sobre el feto, no se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en este estado a menos que los beneficios para la madre superen ampliamente los posibles riesgos para el feto.

Debido a la posibilidad de que el fármaco y sus metabolitos se excreten por la leche materna (ya que su excreción ha sido demostrada en ratas) y al peligro potencial de reacciones adversas serias en el lactante, deberá decidirse si se suspende la medicación o la lactancia en las mujeres que amamantan.

Uso Pediátrico: La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida aún, por lo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población.

REACCIONES ADVERSAS:

A las dosis terapéuticas el medicamento es, en general, bien tolerado. Los estudios clínicos han demostrado que su tolerancia es similar a la de la aspirina y que no depende de la edad, el sexo o la raza. La proporción de pacientes que debieron suspender el tratamiento debido a reacciones adversas fue prácticamente la misma con ambos fármacos (aproximadamente un 13%). Las principales reacciones adversas observadas fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: Los trastornos gastrointestinales totales observados fueron del 27,1% en relación al 29,8% de la aspirina. Los más comunes fueron: diarreas, dolor abdominal, gastritis, constipación, dispepsia, vómitos, náuseas. Raramente: úlceras pépticas, gástricas o duodenales.

Trastornos sanguíneos: Si bien la incidencia de neutropenia severa durante los estudios clínicos fue muy baja, deberá considerarse el riesgo de mielotoxicidad si aparece fiebre u otro signo de infección durante el tratamiento. Otros efectos adversos observados de manera ocasional fueron: púrpura, hemorragia gastrointestinal, hematoma, disminución de las plaquetas, epistaxis, anemia. Raramente: hemorragia intracraneal, hemartrosis, hemoptisis, hematuria, hemorragia retroperitoneal, ocular o pulmonar, trombocitopenia, agranulocitosis, granulocitopenia, leucemia, leucopenia.

Trastornos del sistema nervioso: Ocasionalmente: cefaleas, mareos, palpitaciones, síncope, neuralgia, vértigo, calambres en las piernas, hipoestesia, parestesia.

Trastornos cardiovasculares: Ocasionalmente: edema, insuficiencia cardíaca, hipertensión. Raramente: edema generalizado.

Trastornos de piel y anexos: La incidencia total de este tipo de trastornos fue del 15,8 %. Los más comunes fueron: rash, prurito, eczemas, ulceraciones de la piel. Raramente: urticaria, erupción bullosa, rash eritematoso o máculopapular.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Ocasionalmente: hipercolesterolemia, gota, aumento de la urea, hiperuricemia.

Trastornos músculo-esqueléticos: Ocasionalmente: artralgia, artritis, artrosis, dolor dorsal.

Trastornos del aparato respiratorio: Ocasionalmente: infección de las vías respiratorias altas, disnea, rinitis, bronquitis, neumonía, sinusitis, tos. Raramente: hemotórax.

Trastornos psiquiátricos: Ocasionalmente: depresión, insomnio, ansiedad.

Trastornos de la vista: Ocasionalmente: cataratas, conjuntivitis.

Trastornos de las vías urinarias: Ocasionalmente: infección urinaria, cistitis.

Trastornos del hígado y del sistema biliar: Ocasionalmente: incremento de las enzimas hepáticas. Raramente: hiperbilirrubinemia, hígado graso, hepatitis infecciosa.

Trastornos generales: Ocasionalmente: dolor de pecho, lesión accidental, fatiga, dolor, síntomas gripales, hernia, astenia. Raramente: reacciones alérgicas, necrosis isquémica.

SOBREDOSIFICACION:

En un caso de sobredosis con 14 comprimidos, no se observaron reacciones adversas excepcionales y el paciente se recuperó sin secuelas sin necesidad de un tratamiento especial. Las dosis letales en ratones y ratas fueron de 1500 mg/kg y 2000 mg/kg, respectivamente; en monos, esta dosis fue de 3000 mg/kg. Los principales síntomas observados fueron vómitos (en monos), dificultad respiratoria, postración y hemorragia gastrointestinal. Si fuera necesaria una reversión rápida del efecto del medicamento podría ser adecuado realizar una 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

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE. VARIACIÓN ADMITIDA
ENTRE 15°C Y 30°C.**

**No retirar del envase hasta el momento de su uso.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico:

Germán Fernández Otero, Farmacéutico

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N°:

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



CHIATALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT




FERNÁNDEZ OTERO Germán Carlos
Director Técnico
Química Montpellier S.A.
30-53599454-0



RIZZO Leonardo Francisco Luis
Apoderado
Química Montpellier S.A.
30535994540

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

Blister Monrex Comprimidos recubiertos	Monrex Clopidogrel 75 mg Industria Argentina Montpellier
---	--



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



KELMAN Rosana Laura
Co- Directora Técnica
Química Montpellier S.A.
30-53599454-0



RIZZO Leonardo Francisco Luis
Apoderado
Química Montpellier S.A.
30535994540

PROYECTO DE RÓTULO
MONREX
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

CLOPIDOGREL (como clopidogrel bisulfato).....75 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 90,0 mg; estearil fumarato de sodio 3,0 mg; dióxido de silicio coloidal 800 mcg; crospovidona 6,0 mg; lactosa anhidra c.s.p. 300,0 mg; Opadry II White (YS-30-18056) 6,0 mg; rojo punzó (4R) 40 mcg; Opadry Clear (YS-1-7006) 1,3 mg; sacarina sódica 26 mcg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE VARIACIÓN
ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C
No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Germán Fernández Otero - Farmacéutico.

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

“Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N°:



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Nota: los envases conteniendo 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.



FERNÁNDEZ OTERO Germán Carlos
Director Técnico
Química Montpellier S.A.
30-53599454-0



RIZZO Leonardo Francisco Luis
Apoderado
Química Montpellier S.A.
30535994540



Buenos Aires, 07 DE FEBRERO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 1017

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57365

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: QUIMICA MONTPELLIER S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6280

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MONREX

Nombre Genérico (IFA/s): CLOPIDOGREL

Concentración: 75,00 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AÁA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CLOPIDOGREL 75,00 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 90 mg Núcleo
STEARIL FUMARATO DE SODIO 3 mg Núcleo
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 800 mcg Núcleo
CROSPROVIDONA XL 6 mg Núcleo
LACTOSA ANHIDRA 300 c.s. Núcleo
OPADRY 2 WHITE (HS-30-18056 6 mg CUBIERTA 1
ROJO PUNZO 4 R 40 mcg CUBIERTA 1
OPADRY CLEAR YS- 1-7006 1,3 mg CUBIERTA 1
SACARINA SODICA 26 mcg CUBIERTA 1

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 14, 15, 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE. VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C. NO RETIRAR DEL ENVASE HASTA EL MOMENTO DE SU USO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: ---- °C - ----- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC04

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTITROMBOTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MONREX está indicado en adultos para la prevención 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

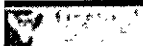
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA





c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUÍMICA MONTPELLIER	6280	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000070-12-6



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA