



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **3839**

BUENOS AIRES, 30 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005912-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEFAZAN / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg – 300mg, aprobada por Certificado N° 49.624.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N° **3839**

Que a fojas 152 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 NEFAZAN / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado N° 49.624 y Disposición N° 2370/01, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 28 a 39, 40 a 51 y 52 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2370/01 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 39, 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



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

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

DISPOSICIÓN N° **3839**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.624 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 N° 1-0047-0000-005912-11-7

DISPOSICION N° **3839**

js

M. G. S. 7
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

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 N°.....**3839**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.624 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEFAZAN / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg - 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2370/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004260-00-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1524/10.-	Prospectos de fs. 28 a 39, 40 a 51 y 52 a 63, corresponde desglosar de fs. 28 a 39.-

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



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

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

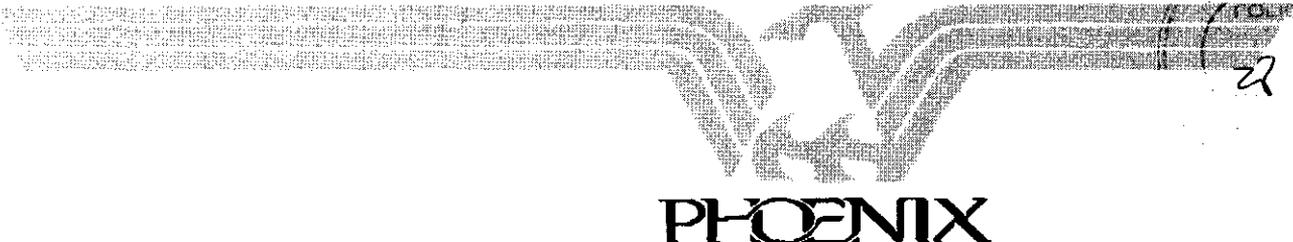
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 49.624 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....30 MAY 2011.....,del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005912-11-7

DISPOSICIÓN N° 3839

js

W. Orsinger
- 1
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**NEFAZAN
CLOPIDOGREL**
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de NEFAZAN contiene: Clopidogrel bisulfato (equivalente a 75 mg de Clopidogrel base) 97,87 mg.

Excipientes: lactosa anhidra 107,18 mg, almidón pregelatinizado 10,50 mg, celulosa microcristalina 12,90 mg, aceite de ricino hidrogenado 3,30 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,24 mg, polietilenglicol 6000 7,50 mg, dióxido de titanio 0,85 mg, óxido de hierro rojo 0,23 mg, talco 0,80 mg, estearato de magnesio 0,75 mg, trietilcitrate 2,00 mg.

Cada comprimido recubierto de NEFAZAN 300 contiene: Clopidogrel bisulfato (equivalente a 300 mg de Clopidogrel base) 391,50 mg.

Excipientes: cellactosa 341,05 mg, estearil fumarato de sodio 11,25 mg, polietilenglicol 6000 30,00 mg, croscarmelosa sódica 16,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 16,40 mg, trietilcitrate 6,26 mg, dióxido de titanio 2,66 mg, óxido de hierro rojo 1,46 mg, talco 2,50 mg.

Acción terapéutica

Antitrombótico, antiplaquetario.
Código ATC: B01AC04.

Indicaciones

Prevención de eventos aterotrombóticos

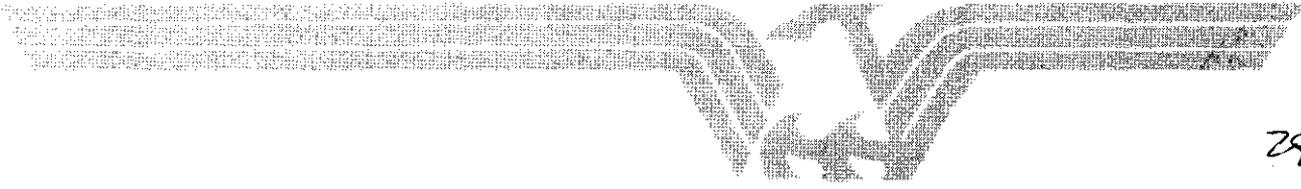
NEFAZAN está indicado en:

- Pacientes adultos que sufren un infarto de miocardio (desde unos pocos días hasta menos de 35 días), accidente cerebrovascular isquémico (desde los 7 días hasta menos de 6 meses) o tienen arteriopatía periférica establecida.
- Pacientes adultos que sufren síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos pacientes sometidos a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes que reciben tratamiento médico y son elegibles para terapia trombolítica.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en la fibrilación auricular.

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo de eventos vasculares, que no son adecuados para recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que tienen un riesgo bajo de hemorragias, NEFAZAN está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluidos los accidentes cerebrovasculares.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 1557
 APODERADA



PHOENIX

29

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Clopidogrel es un profármaco, y uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. El clopidogrel debe metabolizarse por las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhiba la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la fijación de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación posterior mediada por la ADP del complejo de glucoproteínas GPIIb/IIIa, por lo que inhibe 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 un índice consistente con el recambio plaquetario. La agregación plaquetaria inducida por agonistas distintos de la ADP también se ve inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria causada por la ADP liberada.

Debido a que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a la inhibición por parte de otros productos medicinales, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

Las dosis repetidas de 75 mg por día produjeron una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por la ADP desde el primer día; esto aumentó progresivamente y alcanzó un estado estacionario entre el Día 3 y el Día 7. En estado estacionario, el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg por día estuvo entre el 40% y el 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia volvieron gradualmente a los valores basales, en general dentro de los 5 días posteriores a la discontinuación del tratamiento.

Farmacocinética

Absorción:

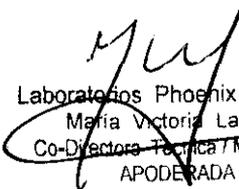
Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg al día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos máximos de clopidogrel sin modificaciones (aproximadamente 2,2 - 2,5 ng/ml después de una dosis oral única de 75 mg) se produjo alrededor de 45 minutos después de la dosis. La absorción es de al menos el 50%, sobre la base de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución:

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen en forma reversible *in vitro* a las proteínas del plasma humano (98% y 94%, respectivamente). La unión no es saturable *in vitro* con un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo:

Clopidogrel es mayormente metabolizado por el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que produce la hidrólisis en su derivado inactivo de ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. En primer lugar, el clopidogrel se metaboliza a un metabolito intermedio: 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel produce la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. *In vitro*, esta vía metabólica está medida por el CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo del tiol ha sido aislado *in vitro*, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios, y así inhiben la agregación plaquetaria.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MIP. 15571
APODERADA

PHOENIX

La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo es dos veces más alta después de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel como después de cuatro días con una dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ se produce aproximadamente 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación:

Después de una dosis oral de clopidogrel radiomarcado con ^{14}C en el ser humano, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y alrededor del 46% en las heces durante el intervalo de 120 horas después de la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, la vida media del clopidogrel fue de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) fue de 8 horas después de la administración de dosis únicas y repetidas.

Farmacogenética

El CYP2C19 participa de la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiplaquetarios del metabolito activo del clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *in vivo*, difieren según el genotipo del CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayor parte de los alelos de función reducida en las personas caucásicas (85%) y asiáticas (99%) con un metabolismo deficiente. Otros alelos asociados con un metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con un estado de metabolizador deficiente tendrá dos alelos con pérdida de función, según se definió anteriormente. Las frecuencias publicadas de metabolizadores deficientes genotipo CYP2C19 son de alrededor del 2% en caucásicos, 4% en raza negra y 14% en chinos. Se dispone de pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado en 40 sujetos sanos, 10 en cada uno de los 4 grupos de metabolizadores según el CYP2C19 (ultrarrápidos, extensivos, intermedios y deficientes), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias usando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno durante 5 días en total (estado estacionario). No se observaron diferencias sustanciales en la exposición del metabolito activo ni en la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) entre los metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermedios. En los metabolizadores deficientes, la exposición del metabolito activo disminuyó un 63 - 71% en comparación con los metabolizadores extensivos. Después de un régimen posológico de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias disminuyeron en los metabolizadores deficientes con una media de la IAP (5 μ M ADP) del 24% (24 horas) y del 37% (Día 5) en comparación con una IAP del 39% (24 horas) y del 58% (Día 5) en los metabolizadores extensivos y del 37% (24 horas) y del 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores deficientes recibieron un régimen de 600 mg/150 mg, la exposición del metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, la IAP fue del 32% (24 horas) y del 61% (Día 5), las cuales fueron mayores que en los metabolizadores deficientes tratados con el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos metabolizadores CYP2C19 que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg. Los resultados de los estudios clínicos no han establecido un adecuado régimen de dosis para esta población de pacientes.

No se ha evaluado la influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos de los pacientes tratados con clopidogrel en ensayos prospectivos, randomizados y controlados. Sin embargo, hubo una cantidad de análisis retrospectivos para evaluar este efecto en los pacientes tratados con clopidogrel para quienes se presentan resultados de la genotipificación. Sin embargo, ninguno de

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Llerague
 Co-Directora Técnica MP. 15571
 APODERADA

PHOENIX

estos análisis tuvo un tamaño adecuado para detectar diferencias de los resultados en los metabolizadores deficientes.

Características en grupos especiales de pacientes

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel en estas poblaciones especiales.

Deterioro de la función renal

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día en sujetos con nefropatía grave (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la ADP fue menor (25%) que la observada en sujetos sanos; sin embargo, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en sujetos sanos que recibían 75 mg de clopidogrel al día. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Deterioro de la función hepática

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día durante 10 días en pacientes con deterioro grave de la función hepática, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la ADP fue similar a la observada en los sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de hemorragia también fue similar en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de alelos CYP2C19 que resultan en el metabolismo de CYP2C19 intermedio y deficiente difiere según la raza/origen étnico. En base a la bibliografía, se dispone de datos limitados en poblaciones asiáticas para evaluar la implicancia clínica de la genotipificación de este CYP en los eventos de resultados clínicos.

Posología y modo de administración:

• Pacientes adultos y de edad avanzada

NEFAZAN se debe administrar en dosis diaria única de 75 mg.

NEFAZAN 300 está diseñado para usarse como dosis de carga en pacientes que sufren síndrome coronario agudo:

-*Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):* el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día.

(AAS 75 mg-325 mg diarios). Dado que se asoció el uso de dosis más altas de AAS con un mayor riesgo de hemorragias, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. No se ha establecido formalmente la duración óptima del tratamiento. Los datos de ensayos clínicos respaldan el uso durante un máximo de 12 meses, y el beneficio máximo se observó a los 3 meses.

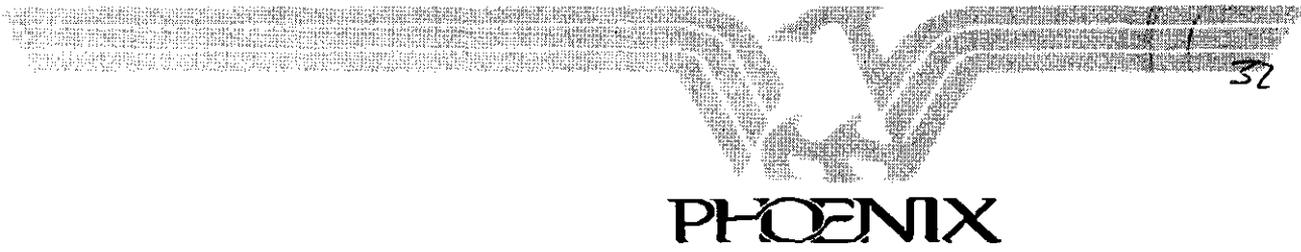
- *Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:* se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Para los pacientes mayores de 75 años, se debe iniciar el clopidogrel sin una dosis de carga. El tratamiento combinado debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas y se debe continuar durante al menos 4 semanas. No se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más allá de las 4 semanas en este contexto.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Larrague

Co-Directora Técnica IMP. 15571

APODERADA



PHOENIX

En los pacientes con fibrilación auricular, se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg. El AAS (75 - 100 mg diarios) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel.

Si se omite una dosis:

- Dentro de las 12 horas después del horario habitual programado: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y luego tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado.

- Durante más de 12 horas: el paciente debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado y no debe duplicar la dosis.

• **Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años.

• **Deterioro de la función renal**

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro de la función renal.

• **Deterioro de la función hepática**

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro moderado de la función hepática quienes podrían tener diátesis hemorrágica.

Puede administrarse con o sin comidas.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.
- Deterioro grave de la función hepática.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Advertencias y precauciones

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragias y reacciones adversas hematológicas, se debe considerar hacer un hemograma y/u otras pruebas adecuadas inmediatamente si aparecen síntomas indicativos de hemorragia durante el transcurso del tratamiento. Al igual que con otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe usarse con precaución en pacientes que podrían estar en riesgo de aumento de hemorragias a partir de un traumatismo, una cirugía u otras condiciones patológicas y en pacientes tratados con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la Cox-2. Se debe realizar un seguimiento atento a los pacientes para detectar cualquier signo de hemorragia, incluso hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos o una cirugía cardíaca invasiva. No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de la hemorragia.

Si un paciente debe someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario en forma temporal, se debe discontinuar clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deben informar a los médicos y dentistas que están tomando clopidogrel antes de planificar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otro producto medicinal nuevo. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y debe usarse con precaución en los pacientes que tienen lesiones propensas a sangrar (especialmente lesiones gastrointestinales e intraoculares).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Varrague

Co-Directora Técnica / IMP. 15571

APODERADA

PHOENIX

Se debe informar a los pacientes que cuando toman clopidogrel (solo o en combinación con AAS), detener una hemorragia puede tomar más tiempo que el habitual, y que deben notificar a su médico cualquier hemorragia no habitual (ya sea por el sitio o la duración de la hemorragia).

Púrpura trombocitopénica trombótica

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en forma muy poco frecuente después del uso de clopidogrel, a veces después de una exposición breve. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociados a hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere un tratamiento inmediato, incluida la plasmaféresis.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

Debido a la falta de datos, no es posible recomendar clopidogrel durante los 7 días posteriores a un accidente cerebrovascular isquémico.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: en los pacientes con un metabolismo deficiente de CYP2C19, el clopidogrel en las dosis recomendadas forma menos del metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria. Se dispone de pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de un paciente. Dado que el clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se prevé que el uso de productos medicinales que inhiban la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del fármaco del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. A modo de precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Deterioro de la función renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con deterioro de la función renal. Por lo tanto, el clopidogrel debe usarse con precaución en esos pacientes.

Deterioro de la función hepática

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro moderado de la función hepática que podrían tener diátesis hemorrágica. El clopidogrel debe usarse con precaución en esos pacientes.

Excipientes

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

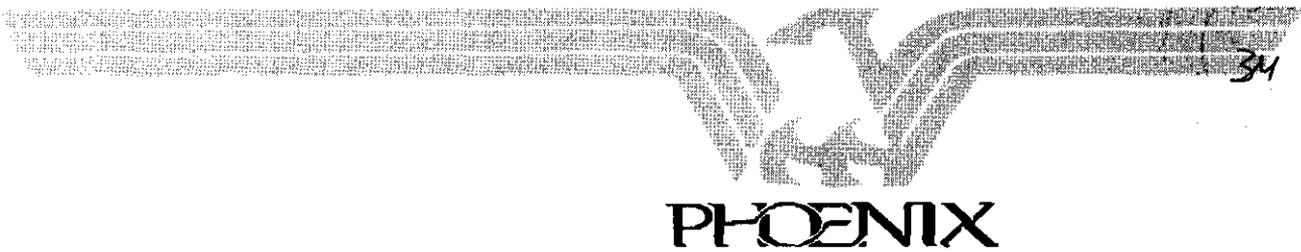
Este producto medicinal contiene aceite de ricino hidrogenado, que podría causar malestar estomacal o diarrea.

Interacciones medicamentosas

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de las hemorragias. Si bien la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la S-warfarina ni la Razón Internacional Normalizada (RIN) en los pacientes que reciben warfarina a largo plazo, la



 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica LMP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes sobre la hemostasis.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel debe usarse con precaución en los pacientes que reciben inhibidores de la glucoproteína de la IIb/IIIa.

Ácido acetilsalicílico (AAS): el AAS no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la ADP mediada por el clopidogrel, pero el clopidogrel potenció el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 1 día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de hemorragia inducido por la ingesta de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe ejercer precaución con el uso concomitante. Sin embargo, el clopidogrel y el AAS se han administrado juntos durante un máximo de 1 año.

Heparina: en un estudio clínico hecho en sujetos sanos, el clopidogrel no requirió una modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no afectó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y la heparina, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso concomitante.

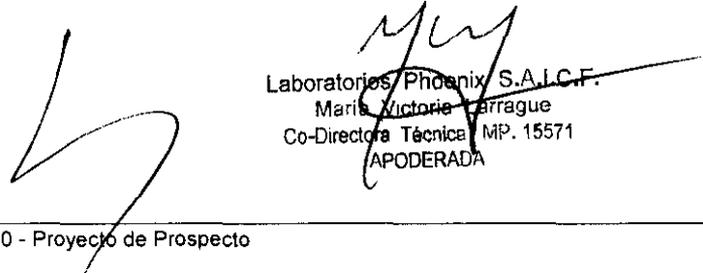
Trombolíticos: se evaluó la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, agentes trombolíticos específicos o no de la fibrina y heparinas en paciente con infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragia clínicamente significativa fue similar a la observada cuando se coadministran agentes trombolíticos y heparina con AAS.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINEs, actualmente no es claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. En consecuencia, los AINEs, incluidos los inhibidores de la Cox-2, y el clopidogrel deben administrarse con precaución.

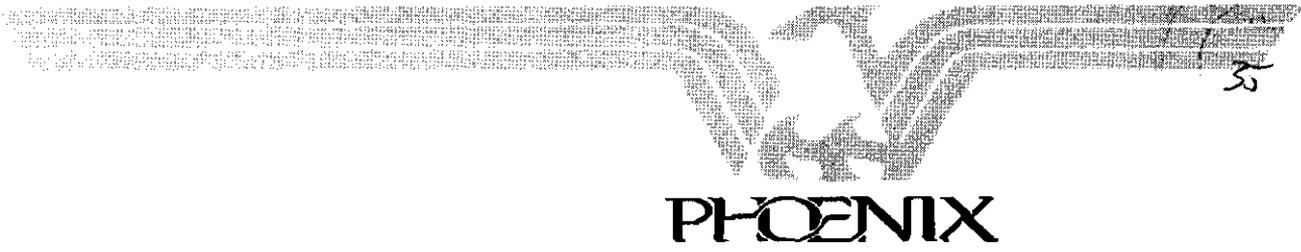
Otros tratamientos concomitantes:

Dado que el clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se prevé que el uso de productos medicinales que inhiban la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del fármaco del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. A modo de precaución, se debe desalentar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Los productos medicinales que inhiben el CYP2C19 incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Barragán
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

La administración diaria de 80 mg de omeprazol una vez al día a la misma hora que el clopidogrel o con una diferencia de 12 horas entre la administración de ambos fármacos disminuyó la exposición del metabolito activo en un 45% (dosis de carga) y en un 40% (dosis de mantenimiento). La disminución estuvo asociada con una reducción del 39% (dosis de carga) y 21% (dosis de mantenimiento) de la inhibición de la agregación plaquetaria. Se prevé que el esomeprazol tenga una interacción similar con el clopidogrel.

Se han informado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética /farmacodinámica en términos de eventos cardiovasculares importantes en estudios de observación y clínicos. Como precaución, se debe desalentar el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se observaron reducciones menos pronunciadas de la exposición del metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron en un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Este hecho estuvo asociado con una reducción de la media de la inhibición de la agregación plaquetaria en un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que el clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros productos medicinales que reducen el ácido estomacal, como los bloqueadores de la H₂ (excepto la cimetidina, que es un inhibidor del CYP2C19), o los antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.

Otros productos medicinales: se llevaron a cabo estudios clínicos con clopidogrel y concomitantemente otros productos medicinales para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró clopidogrel con atenolol, nifedipina, o ambos el atenolol y la nifedipina. Adicionalmente, la actividad farmacodinámica del clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la coadministración de fenobarbital o estrógeno.

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

Los antiácidos no modificaron el alcance de la absorción del clopidogrel.

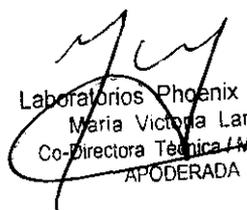
Los datos del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y la tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

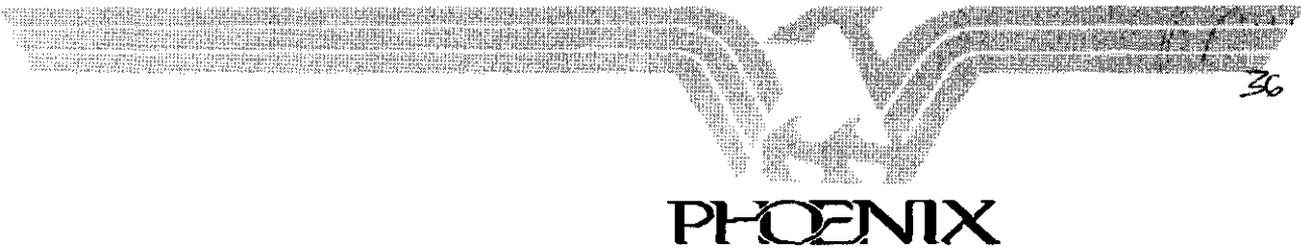
Además de la información específica sobre la interacción con el producto medicinal antes descrita, no se llevaron a cabo estudios de interacción con clopidogrel y algunos productos medicinales frecuentemente administrados a pacientes con enfermedad aterotrombótica. Sin embargo, los pacientes que ingresaron en estudios clínicos con clopidogrel recibieron una variedad de productos medicinales concomitantes, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECA, antagonistas del calcio, agentes hipolipidémicos, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos (incluida la insulina), agentes antiepilépticos y antagonistas de la GP IIb/IIIa sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se ha demostrado que el clopidogrel altere la fertilidad en los estudios realizados con animales.

No hubo evidencia de un efecto carcinogénico cuando se administró clopidogrel durante 78 semanas a ratones y durante 104 semanas a ratas en dosis de 77 mg/kg por día como máximo (lo que


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica LMP: 15571
 APODERADA



PHOENIX

representa al menos 25 veces la exposición en seres humanos que reciben la dosis clínica de 75 mg/día).

Se evaluó clopidogrel en un rango de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no se demostró actividad genotóxica.

Se descubrió que clopidogrel no tiene efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras, y que no fue teratogénico en las ratas ni en los ratones. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, el clopidogrel causó un leve retraso del desarrollo de la cría. Los estudios específicos de farmacocinética hechos con clopidogrel radiomarcado mostraron que el compuesto original o sus metabolitos se excretan en la leche. Por lo tanto, no es posible excluir un efecto directo (toxicidad leve), o un efecto indirecto (palatabilidad baja).

Efectos teratogénicos

No fue teratogénico en las ratas ni en los ratones.

Embarazo

Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la exposición al clopidogrel durante el embarazo, es preferible no usar clopidogrel durante ese período a modo de precaución.

Los estudios hechos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto del embarazo, el desarrollo embrionfetal, el parto ni el desarrollo postnatal.

Lactancia

Se desconoce si el clopidogrel se excreta en la leche materna de los seres humanos. Los estudios en animales demostraron excreción de clopidogrel en la leche. Como medida de precaución, no debe continuarse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Clopidogrel no influye sobre la capacidad de manejar vehículos y usar maquinarias, o influye en forma insignificante.

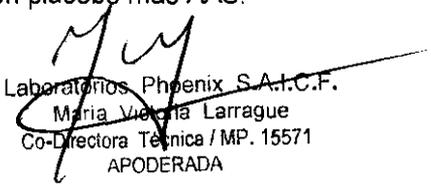
Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de clopidogrel en más de 44.000 pacientes que participaron en estudios clínicos, incluidos más de 12.000 pacientes tratados durante 1 año o más. En general, la dosis de 75 mg/día de clopidogrel fue similar a la dosis de 325 mg/día de AAS, independientemente de la edad, el sexo o la raza. A continuación se analizan las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en diferentes estudios. Además de la experiencia en estudios clínicos, se informaron reacciones adversas en forma espontánea.

La hemorragia es la reacción más frecuente, reportada en los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización, durante la cual se informó mayormente en el primer mes de tratamiento.

Se observó en un estudio, que en los pacientes tratados con clopidogrel o AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar con el clopidogrel y el AAS.

En otro estudio, no se produjo un exceso de hemorragias importantes con clopidogrel más AAS dentro de los 7 días posteriores a una cirugía de injerto de derivación coronaria en los pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que continuaron con el tratamiento dentro de los 5 días de la cirugía de bypass coronario, el índice de eventos fue del 9,6% con clopidogrel más AAS, y del 6,3% con placebo más AAS.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA


 PHOENIX

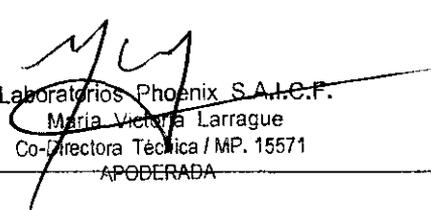
En otro estudio, se produjo un aumento global de las hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS. La incidencia de hemorragia importante fue similar entre los grupos. Este hecho fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos según las características basales y el tipo de tratamiento con fibrinolíticos o heparina.

En otro estudio, el índice global de hemorragia importante no cerebral o hemorragia cerebral fue bajo y similar en ambos grupos.

En otro estudio, el índice de hemorragia importante fue mayor en el grupo de clopidogrel más AAS que en el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias importantes fueron en su mayoría de origen 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% frente a 1,8%). Hubo un exceso de hemorragia intracraneal en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo una diferencia estadísticamente significativa 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) accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Las reacciones adversas que se produjeron durante los estudios clínicos o que se notificaron espontáneamente se presentan en la siguiente tabla. La frecuencia se define según las siguientes convenciones: frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); poco frecuente ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy poco frecuente ($<1/10.000$). Dentro de cada clasificación por sistema y órgano, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente.

Clasificación por sistema y órgano	Frecuente	Infrecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente
Trastornos hematológicos y linfáticos		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.	Neutropenia, incluida neutropenia grave.	Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia.
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides.
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión.
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se informó desenlace mortal en algunos casos), cefalea, parestesia, mareos		Trastornos del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntiva, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia seria, hemorragia de lesión operativa, vasculitis, hipotensión.

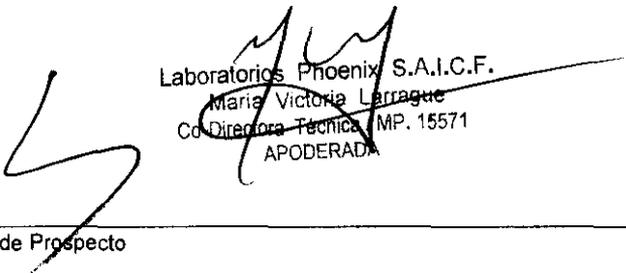

 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

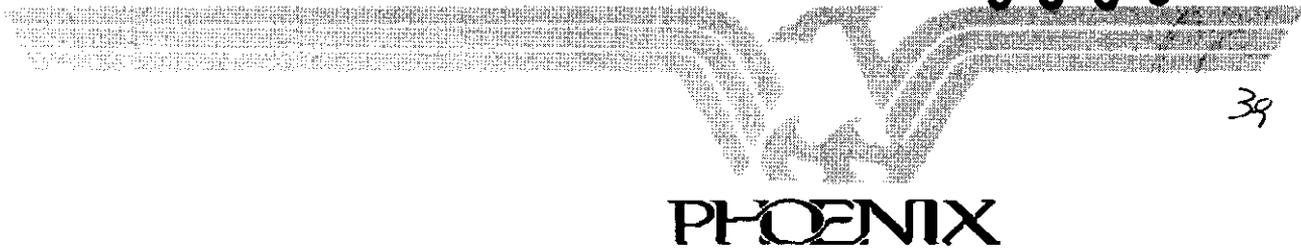


Clasificación por sistema y órgano	Frecuente	Infrecuente	Poco frecuente	Muy poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencias.	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace mortal, colitis (incluida colitis ulcerativa o linfocítica), estomatitis.
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, prueba de la función hepática anormal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupción eritematosa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia.
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina en sangre.
Trastornos generales y alteración en el lugar de administración	Hemorragia en el lugar de la punción..			Fiebre
Exploraciones complementarias		Prolongación del tiempo de hemorragia, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

Sobredosificación

Una sobredosis con la administración de clopidogrel puede producir una prolongación del tiempo de hemorragia y complicaciones hemorrágicas posteriores. Se debe considerar un tratamiento adecuado si se observa una hemorragia.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica, MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

No se ha descubierto un antídoto para la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere una corrección inmediata del tiempo de hemorragia, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel: (011) 4808-2655.

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

Conservación

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Presentación

NEFAZAN: se presenta en envases con 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

NEFAZAN 300: se presenta en envases con 4, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.624.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

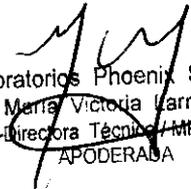
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

E-mail: info@phoenix.com.ar

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: .../.../...


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Mera Victoria Garrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA