



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **2497**

BUENOS AIRES, **02 MAY 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004117-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AGRENOX / DIPIRIDAMOL - ACIDO ACETILSALICILICO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, Dipiridamol 200 mg - Acido Acetilsalicílico 25 mg, aprobada por Certificado Nº 48.157.

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 Nº: 5904/96.

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2497

Que a fojas 87 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 AGRENOX / DIPIRIDAMOL - ACIDO ACETILSALICILICO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, Dipiridamol 200 mg - Acido Acetilsalicílico 25 mg, aprobada por Certificado N° 48.157 y Disposición N° 5331/99, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 46 a 84.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5331/99 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 58 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

Handwritten marks: a circled 'A' and a large stylized signature or mark.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **2497**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.157 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

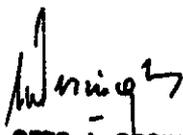
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004117-12-7

DISPOSICION Nº

2497

js


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

9

5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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°.....**2497**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.157 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AGRENOX / DIPIRIDAMOL - ACIDO ACETILSALICILICO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DE LIBERACION PROLONGADA, Dipyridamol 200 mg - Acido Acetilsalicílico 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5331/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006968-99-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1897/09.-	Prospectos de fs. 46 a 84, corresponde desglosar de fs. 46 a 58.-

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

Handwritten signature and scribbles



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.157 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... **02 MAY 2012**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004117-12-7

DISPOSICIÓN N°

2497

js


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







2497



AGRENOX®
200/25 mg
DIPIRIDAMOL
ACIDO ACETILSALICILICO
Cápsulas de liberación prolongada

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Cada cápsula de liberación prolongada contiene:

Dipiridamol 200 mg
Ácido acetilsalicílico..... 25 mg

en un excipiente de ácido tartárico, acacia, polividona, Eudragit S 100, ftalato de hipromelosa HP 55, hipromelosa, triacetina, talco, dimeticona 350, ácido esteárico/palmitico 45, lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, sílice coloidal, estearato de aluminio, sacarosa, óxido de titanio, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiagregante plaquetario.

INDICACIONES:

Prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquémico y de los episodios isquémicos transitorios.

ACCION FARMACOLOGICA:

La acción antitrombótica del AGRENOX® se basa en la combinación de dos mecanismos de acción diferentes:

El ácido acetilsalicílico inhibe a la enzima ciclooxigenasa en las plaquetas disminuyendo la producción de Tromboxano A2, el cual es un potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.

A su vez el dipiridamol inhibe la recaptación de adenosina dentro de los eritrocitos, plaquetas y células endoteliales, tanto in vitro como in vivo, produciendo inhibición de la agregación plaquetaria, esta alcanza un 80% y es dosis dependiente a concentraciones terapéuticas (0,5-2 µg/ml).

Consecuentemente hay un incremento de la concentración local de adenosina, que actúa sobre el receptor plaquetario A2, estimulando a la adenilciclasa plaquetaria e incrementando los niveles de AMPc en la misma. De esta manera, la agregación plaquetaria es inhibida en respuesta a diversos estímulos, como el Factor Activador Plaquetario, el Colágeno y el ADP. Asimismo se reduce la agregación plaquetaria y el consumo de las mismas hacia un nivel normal.

Además la adenosina posee un efecto vasodilatador y este es uno de los mecanismos por el cual el dipiridamol produce vasodilatación.

También se ha demostrado que el dipiridamol en pacientes con accidente cerebrovascular, reduce la densidad de las proteínas superficiales protrombóticas (PAR-1: Receptor de la trombina) en las plaquetas, al igual que los niveles de Proteína C-Reactiva (CRP) y de Factor von Willebrand (vWF). Las investigaciones in vitro han demostrado que el dipiridamol inhibe selectivamente las citoquinas inflamatorias (MCP-1 y MMP-9) que surgen de la interacción monocito - plaqueta.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 139.14



El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa (PDE) en algunos tejidos. Mientras que la inhibición de cAMP-PDE es débil, los niveles terapéuticos del dipiridamol inhiben cGMP-PDE, aumentando de tal modo el cGMP producido por EDRF (el factor de relajación derivado del endotelio), identificado como Oxido Nítrico (ON).

El dipiridamol aumenta la salida de t-PA de las células endoteliales microvasculares, y se ha demostrado que amplifica las propiedades antitrombóticas de las células endoteliales, en la formación del trombo en la matriz sub-endotelial adyacente, de manera dependiente de la dosis. El dipiridamol es un depurador potente de los radicales óxidos y peróxidos.

El dipiridamol también estimula la biosíntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio.

El dipiridamol reduce la trombogenicidad de estructuras sub-endoteliales aumentando la concentración del mediador protector 13-HODE (ácido 13-hidroxiioctadecadiénico).

Mientras el ácido acetilsalicílico inhibe solamente la agregación plaquetaria, el dipiridamol inhibe la activación y la adhesión de las mismas, por la combinación de ambas drogas puede esperarse un beneficio adicional en la antiagregación plaquetaria.

Estudios clínicos :

AGGRENOX® se estudió en un estudio doble ciego, comparativo con placebo y de 24 meses de duración (*European Stroke Prevention Study 2, ESPS2*) en el cual se enrolaron 6.602 pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico o un ataque isquémico transitorio (TIA) dentro de los tres meses previos al ingreso.

Se aleatorizó a los pacientes a uno de cuatro grupos de tratamiento: AGGRENOX® (ASA /dipiridamol de liberación prolongada) 25 mg/200 mg; dipiridamol de liberación prolongada (ER-DP) 200 mg como único agente; ASA 25 mg como único agente; o placebo. Los pacientes recibieron una cápsula dos veces por día (a la mañana y a la noche). Las evaluaciones incluyeron el análisis de eventos de accidente cerebrovascular (mortal o no mortal) y muerte (por cualquier causa) según se confirmó con un grupo de evaluación bajo enmascaramiento de la morbilidad y la mortalidad. En el estudio ESPS-2, AGGRENOX® redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 23,1 % cuando se comparó con ASA 50 mg/día como único agente ($p = 0,006$) y redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 24,7 % en comparación con dipiridamol de liberación prolongada 400 mg/día como único agente ($p = 0,002$). AGGRENOX® redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 37 % en comparación con el placebo ($p < 0,001$).

Los resultados del estudio ESPS-2 están avalados por el estudio **ESPRIT** (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) [112] que analizó un tratamiento combinado de dipiridamol 400 mg por día (83 % de los pacientes tratados con la formulación de dipiridamol de liberación prolongada) y ASA 30 - 325 mg por día. Un total de 2.739 pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico de origen arterial fueron enrolados en la rama de tratamiento con ASA como único agente ($n = 1376$) y la combinación de ASA más dipiridamol ($n = 1363$). El evento de desenlace primario fue el compuesto de muerte por cualquier causa vascular, accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio (IM) no mortal, o complicaciones de sangrado grave. Los pacientes del grupo tratado con ASA más dipiridamol mostraron una reducción del riesgo del 20 % ($p < 0,05$) para el criterio de valoración compuesto primario en comparación con el grupo de tratamiento con ASA como único agente (12,7 % vs. 15,7 %; cociente de riesgos [hazard ratio, HR] 0,80, IC del 95 % 0,66–0,98).

Farm. LETIZIA MEDINOLA
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
MAT. N.º 14979



El estudio PROFESS (*PREvention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) fue estudio aleatorizado, de grupos paralelos, internacional, doble ciego, de doble simulación, comparativo con placebo y principio activo, de diseño factorial 2x2, destinado a comparar AGGRENOX® con clopidogrel y telmisartán con placebo de idéntico aspecto en la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes que habían tenido anteriormente un accidente cerebrovascular isquémico de origen no cardioembólico. Se aleatorizó un total de 20.332 pacientes a tratamiento con AGGRENOX® (n = 10.181) o clopidogrel (n = 10.151), ambos administrados junto con un tratamiento de base estándar. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta el primer accidente cerebrovascular recurrente de cualquier tipo.

La incidencia del criterio de valoración primario fue similar en ambos grupos de tratamiento (9,0 % para AGGRENOX® frente al 8,8 % para clopidogrel; HR 1,01, IC del 95 % 0,92 - 1,11). No se detectó diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con AGGRENOX® y clopidogrel para varios otros criterios de valoración importantes previamente especificados, incluyendo el compuesto de evento recurrente de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte por causas vasculares (13,1 % en ambos grupos de tratamiento; HR 0,99, 95 % CI 0,92 - 1,07) y el compuesto de evento recurrente de accidente cerebrovascular o evento hemorrágico grave (11,7 % para AGGRENOX® vs. 11,4 % para clopidogrel; HR 1,03, IC del 95 % 0,95 - 1,11).

[114,115]. El desenlace neurológico funcional 3 meses después del accidente cerebrovascular recurrente se evaluó mediante la Escala de Rankin Modificada (*Modified Rankin Scale*, MRS) y no se observó diferencia significativa en la distribución de los resultados de la MRS entre Aggrenox y clopidogrel (p = 0,3073 por el análisis de Cochran-Armitage para tendencia lineal).

FARMACOCINETICA:

Se ha demostrado que no existen interacciones farmacocinéticas en el caso de la administración conjunta de dipiridamol y ácido acetilsalicílico.

Por lo tanto, la farmacocinética de AGRENOX® es reflejo de la farmacocinética de los componentes por separado.

Dipiridamol

(La mayoría de los datos farmacocinéticos se refieren a voluntarios sanos.)

Con dipiridamol, hay linealidad de dosis para todas las dosis usadas en la terapia.

Para tratamiento a largo plazo las cápsulas de liberación prolongada de dipiridamol se desarrollaron como píldoras. La solubilidad dependiente del pH del dipiridamol que previene la disolución en las partes más inferiores del tracto gastrointestinal (donde los preparados de liberación prolongada deben aún liberar el principio activo) fue superada por la combinación con el ácido tartárico. El retraso es alcanzado por una membrana de difusión, que se rocía sobre las píldoras.

Varios estudios cinéticos en estado de equilibrio constante mostraron que todos los parámetros farmacocinéticos que son apropiados para caracterizar las propiedades farmacocinéticas de los preparados de liberación prolongada, son equivalentes o han mejorado algo con las cápsulas de liberación prolongada de dipiridamol administradas dos veces al día comparado con dipiridamol t.d.s./q.d.s. administrado en tabletas: La biodisponibilidad es levemente mayor, las concentraciones máximas son similares, las concentraciones mínimas son considerablemente más altas y la fluctuación es reducida.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 70%. Un primer paso hepático remueve aproximadamente un 1/3 de la dosis administrada.

Luego de la administración de AGRENOX® en dosis diarias de 400 mg (200 mg dos veces al día) el nivel plasmático máximo de dipiridamol se produce de las 2 a las 3 horas. El pico de concentración plasmática, en estado estacionario, es de 1.98 µg/ml (rango 1.01-3.99 µg/ml).

La absorción de dipiridamol no se ve afectada por la ingesta de alimentos.



Distribución: El dipiridamol es altamente lipofílico, y se distribuye en varios tejidos, en estado estacionario en animales se observó una distribución preferencial en hígado, pulmón, riñón, bazo y corazón. El volumen aparente de distribución, en el compartimiento central, es de 5 litros (similar al plasma) y el volumen aparente de distribución, en estado estacionario, es de 100 litros, reflejando la distribución amplia en los tejidos.

No atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción considerable; su paso a través de la placenta es muy escaso y es escasa cantidad se detecta en leche materna.

El dipiridamol se une a proteínas plasmáticas en una proporción de 97 a 99%.

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, primariamente por conjugación con ácido glucurónico, para formar principalmente un monoglucurónido y sólo cantidades pequeñas de diglucurónico. En plasma cerca del 80% de la cantidad total está presente como compuesto original, y el 20% restante como monoglucurónido. La actividad farmacodinámica del derivado glucurónido, es considerablemente menor al dipiridamol.

Eliminación: La vida media de eliminación es de alrededor de 40 minutos, cuando se administra por vía oral.

La eliminación renal es muy escasa (0.5%) y la excreción urinaria del metabolito de glucurónido es baja (5%), la mayor parte de los metabolitos se eliminan por vía biliar y heces, con evidencia de un recirculación entero-hepática.

La depuración total es aproximadamente 250 ml/min y el tiempo de residencia promedio es cerca de 11 horas (que resultan de un MRT intrínseco de cerca de 6.4 h y un tiempo promedio de absorción de 4.6 h).

La vida media de eliminación es de 13 horas cuando se administra por vía IV. La fase de eliminación terminal es relativamente de menor importancia, ya que su proporción en el AUC es menor, como se evidencia en el hecho de que el estado estacionario, se alcanza dentro de los dos días, cuando la administración se realiza dos veces por día.

No hay una significativa acumulación de droga, en régimen de dosis repetidas.

Farmacocinética en ancianos: Las concentraciones plasmáticas de dipiridamol (determinadas por AUC) en sujetos mayores de 65 años, es de un 30% mayor que en los sujetos más jóvenes (menores de 55 años).

La diferencia es especialmente producida por disminución del clearance, mientras que la absorción parece similar. Aumentos similares en concentraciones de plasma en pacientes mayores fueron observados en el estudio ESPS2 para las cápsulas de liberación modificada PERSANTIN® así como para AGRENOX®.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal: No se evidenciaron cambios en la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. En el Estudio ESPS2, en pacientes con depuraciones de creatinina de 15 ml/min a >100 ml/min, no se observó ningún cambio en la farmacocinética de dipiridamol o de su metabolito glucurónido, si los datos fueran corregidos para las diferencias en la edad.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática: Pacientes con insuficiencia hepática no demostraron cambios en las concentraciones plasmáticas de dipiridamol, pero se incrementó la de glucurónidos (actividad farmacodinámica menor) esto sugiere que no se requiere un cambio de dosis. No hay evidencia clínica en la falla hepática.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


FAMILIA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14979



Ácido acetilsalicílico

Absorción: El ácido acetilsalicílico se absorbe en forma rápida y completa en el estómago e intestino. La concentración plasmática máxima, luego de una dosis de 50 mg de ácido acetilsalicílico, como en AGRENOX® (25 mg dos veces al día), se obtiene a los 30 minutos, y el pico plasmático es, en estado estacionario, de 360 ng/ml.

La concentración máxima plasmática de ácido salicílico se alcanza luego de 60-90 minutos y asciende aproximadamente a 1100 ng/ml.

El 30 a 40% de la dosis de ácido acetilsalicílico se metaboliza en un primer paso hepático con formación de ácido salicílico.

Distribución: El ácido acetilsalicílico se convierte rápidamente al salicilato pero es la forma predominante del medicamento en plasma durante los primeros 20 minutos que siguen a la administración oral. La aspirina se une pobremente a las proteínas del plasma, y el volumen aparente de distribución es bajo (10 litros).

El metabolito, ácido salicílico, se une altamente a las proteínas del plasma, pero esta unión es dosis dependiente (no lineal).

A bajas concentraciones, menos de 100 µg/ml, aproximadamente el 90% del ácido salicílico se une a la albúmina.

El ácido salicílico se distribuye en todos los tejidos y fluidos del organismo, incluso en sistema nervioso central, leche materna y tejidos fetales.

Metabolismo: Al ácido acetilsalicílico se metaboliza rápidamente por enzimas no específicas en el hígado y en menor medida, en estómago a ácido salicílico y subsecuentemente por vía de reacción con glicina a demás metabolitos menores.

El ácido salicílico se metaboliza al ácido salicílico, salicil glucurónido fenólico, salicílico acil glucurónido y en menor grado al ácido gentísico y ácido gentisúrico. La formación de los importantes metabolitos ácido salicílico y salicílico fenólico glucuronido se satura fácilmente y sigue la cinética de Michaelis-Menten; las otras rutas metabólicas son procesos de primer orden.

Eliminación: El ácido acetilsalicílico tiene una vida media de eliminación de 15 a 20 minutos, el principal metabolito el ácido salicílico tiene una vida media de 2 a 3 horas en dosis bajas (por ejemplo: 325mg), que puede extenderse a 30 horas cuando se utilizan dosis altas, más de 3 g, esto es por saturación enzimática.

La vía de eliminación es por vía renal, en un 90%.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal: No se debe administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia renal severa (filtrado glomerular menor a 10 ml/min).

Una prolongación de la vida media de 2 a 3 veces se ha reportado en pacientes con enfermedad renal.

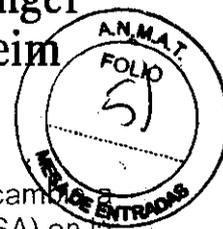
Farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática: No se debe administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia hepática severa.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

Salvo otra indicación del médico, se recomienda la administración de una cápsula, dos veces al día (una a la mañana y otra a la noche), con las comidas o en horario aparte de las mismas. Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar, con aprox. 150 ml de agua.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14979



Régimen alternativo en caso de dolores de cabeza intolerables

En el evento de dolores de cabeza intolerables durante la iniciación del tratamiento, cambiar una cápsula al momento de acostarse y una dosis pequeña de ácido acetilsalicílico (ASA) en la mañana. Ya que no hay datos del resultado con este régimen y los dolores de cabeza se convierten en un problema menor a medida que el tratamiento continúa, los pacientes deben volver al régimen usual tan pronto como sea posible, generalmente en el plazo de una semana.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los salicilatos o a cualquiera de los componentes del producto.

Úlcera gastroduodenal activa.

Diátesis hemorrágicas.

Tercer trimestre del embarazo.

En casos de condiciones hereditarias raras, que pueden ser incompatibles con los excipientes del producto, esta contraindicado su uso. (Ver precauciones y advertencias).

ADVERTENCIAS:

Debido al riesgo de sangrado, como con otros agentes antiagregantes plaquetarios, AGRENOX® se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de sangrado y se debe hacer un seguimiento cuidadoso a los pacientes por cualquier signo de sangrado, inclusive sangrado oculto.

Se aconseja tener precaución en los pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de sangrado, tal como agentes antiagregantes plaquetarios (por ej.: clopidogrel, ticlopidina, ácido acetilsalicílico) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Las cefaleas o dolor de cabeza tipo migraña pueden ocurrir especialmente al principio de la terapia con AGRENOX® y no deben ser tratadas con dosis analgésicas de ácido acetilsalicílico.

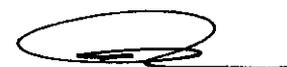
Dado el efecto vasodilatador de dipiridamol, AGRENOX® debe ser administrado con precaución en el caso de pacientes con patología coronaria severa incluyendo angina inestable o infarto de miocardio reciente, obstrucción de eyección ventricular izquierda, o inestabilidad hemodinámica (por ej.: insuficiencia cardíaca descompensada).

La experiencia clínica sugiere que los pacientes tratados con dipiridamol por vía oral y que también requieren una prueba de stress con uso de dipiridamol por vía intravenosa, deberían suspender el tratamiento con esta droga por vía oral, 24 horas antes de la prueba. De lo contrario, se podría alterar la sensibilidad del test.

Se han reportado casos en que se halló dipiridamol no conjugado en la composición de los cálculos biliares, estos pacientes eran añosos, presentaban evidencia de colangitis ascendente y fueron tratados con dipiridamol por muchos años.

No hay evidencia de que dipiridamol haya sido un factor de iniciación en la producción de cálculos biliares en esos pacientes. Es posible que la deglucuronidación bacteriana del dipiridamol conjugado en bilis sea el mecanismo responsable de la presencia del dipiridamol en cálculos biliares.

En pacientes con miastenia grave puede ser necesario modificar el esquema terapéutico luego de variar la dosis de dipiridamol.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. n° 14979



Debido a su contenido de ácido acetilsalicílico, AGRENOX® debe ser administrado con precaución a pacientes con asma, rinitis alérgica, pólipos nasales, patología gástrica o duodenal crónica o recurrente, insuficiencia renal o hepática o deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa.

Además se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos.

La dosis de ácido acetilsalicílico que contiene AGRENOX® no ha sido evaluada en la prevención secundaria del infarto de miocardio.

Hay una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye cuando es suministrado a niños. Por lo tanto, AGRENOX® no se debe utilizar en niños y adolescentes con enfermedades febriles o infecciones virales con o sin fiebre, debido al riesgo del síndrome de Reye. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara, que afecta el cerebro y el hígado, y puede ser fatal.

Una cápsula contiene 53 mg de lactosa y 11,3 mg de sacarosa, lo que equivale a 106 mg de lactosa y 22,6 mg de sacarosa por cada dosis diaria recomendada máxima.

Pacientes con condiciones hereditarias raras que presenten intolerancia a la fructosa y/ o a galactosa (ej. galactosemia) no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES:

AGRENOX® debe ser administrado con prudencia en el caso de pacientes hipersensibles a los antiinflamatorios no esteroides.

Interacciones:

Cuando se administra dipiridamol en combinación con cualquier sustancia que repercute sobre la coagulación, tales como anticoagulantes y antiplaquetarios, debe observarse el perfil de seguridad de estos medicamentos.

El ácido acetilsalicílico demostró aumentar el efecto de los anticoagulantes (por ej. derivados de la cumarina y heparina), antiagregantes plaquetarios (ej.: clopidogrel, ticlopidina) y ácido valproico y fenitoína, pudiendo incrementar el riesgo de efectos adversos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) pueden incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal, así como también se incrementa este riesgo, cuando el ácido acetilsalicílico se administra concomitantemente con AINEs, corticoides o en pacientes con ingesta crónica de alcohol.

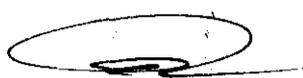
La suma de dipiridamol con aspirina no incrementa la incidencia de eventos de sangrado.

El dipiridamol aumenta los niveles plasmáticos y los efectos cardiovasculares de la adenosina, por lo cual se aconseja ajustar la dosis de adenosina cuando se los utiliza conjuntamente.

Cuando se administra dipiridamol junto con warfarina los sangrados no fueron mayores, ni en frecuencia ni en severidad, que los observados cuando se administra warfarina sola.

El dipiridamol puede aumentar el efecto hipotensor de los fármacos que disminuyen la presión arterial.

Asimismo, el dipiridamol puede contrarrestar el efecto anticolinesterasa de los inhibidores de la colinesterasa, pudiendo por ende, agravar la miastenia grave.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


CO-DIRECTORA
MAT. NAC. N° 14979

Proyecto de prospecto



Boehringer
Ingelheim



El efecto de los fármacos hipoglucemiantes y la toxicidad del metotrexato pueden estar aumentados durante la administración concomitante de ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto natriurético de la espironolactona e inhibir el de los fármacos uricosúricos (probenecid y sulfpirazona).

La administración concomitante de ibuprofeno, pero no de otros AINEs o paracetamol, en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, podría limitar los efectos cardiovasculares beneficiosos de la aspirina.

2497

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

No existe evidencia suficiente sobre seguridad en el embarazo.

Estudios preclínicos no demostraron riesgo.

Para ser administrado durante las etapas tempranas del embarazo o lactancia, el médico debe considerar si realmente es esencial, en términos de riesgo o beneficio. Dado su contenido de ácido acetilsalicílico no debe ser administrado durante el tercer trimestre de embarazo.

El dipiridamol y los salicilatos se excretan en la leche materna.

Empleo en Pediatría: No se recomienda la administración de AGRENOX® a niños.

Empleo en Ancianos: En este caso puede aumentar la biodisponibilidad de dipiridamol.

Empleo en insuficiencias hepática y renal: No se debe administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia renal severa (filtrado glomerular menor a 10 ml/min).

No se debe administrar ácido acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen los efectos sobre la fertilidad humana (sírvese remitirse a la sección "Toxicología").

Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y usar maquinarias

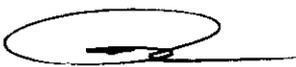
No se han realizado estudios que evalúen el efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

Sin embargo, debe informarse a los pacientes que se han reportado síntomas tales como mareos y estado de confusión en los estudios clínicos. Por lo tanto, debe recomendarse precaución cuando se conduzcan automóviles o se operen maquinarias. Si los pacientes tienen dichos síntomas, deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir u operar maquinaria.

EFFECTOS ADVERSOS:

Dos ensayos a gran escala (ESPS-2, PRoFESS) que incluyeron a un total de 26.934 pacientes, de los cuales 11.831 fueron asignados al tratamiento con AGRENOX®, se utilizaron para definir el perfil de los efectos secundarios de AGRENOX®. Además, también han sido incluidos aquellos eventos de reporte espontáneo que, a raíz de los hechos y la evidencia, fueron calificados como efectos secundarios.

Debido al nivel de detalle del sistema de codificación, los eventos de sangrado son distribuidos en varias clases de sistemas de órganos (CSO); por lo tanto, se suministra una tabla descriptiva de los **sangrados** a continuación:


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14979

Proyecto de prospecto



Boehringer
Ingelheim



Tabla 1: Eventos de Sangrado analizados como cualquier sangrado, sangrado hemorragia intracraneana y hemorragia gastrointestinal

	ESPS-2		PRoFESS
		AGRENOX®	Placebo
Pacientes tratados (N (%))	1650 (100)	1649 (100)	10055 (100)
Exposición Promedio (años)	1.4		1.9
Cualquier sangrado (%)	8.7	4.5	5.3
Sangrado mayor (%)	1.6	0.4	3.3
Hemorragia Intracraneana (%)	0.6	0.4	1.2*
Hemorragia Gastrointestinal (%)	4.3	2.6	1.9

* Definición en PRoFESS incluye hemorragia intraocular (0,2%)

Efectos secundarios de AGRENOX® analizados en las clases de sistema de órgano:

Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático

Trombocitopenia (reducción en el recuento de plaquetas), anemia, anemia por deficiencia de hierro debido a sangrado gastrointestinal oculto.

Alteraciones del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, urticaria, broncoespasmo severo y angio-edema.

Alteraciones del sistema nervioso

Hemorragia intracraneal, vértigos, cefalea, también dolor de cabeza tipo migraña (especialmente al inicio del tratamiento).

Alteraciones Oculares

Hemorragia ocular.

Alteraciones cardíacas

Taquicardia, empeoramiento de síntomas de la enfermedad de arteria coronaria, síncope.

Alteraciones Vasculares

Hipotensión, oleadas de calor.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales

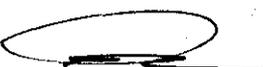
Epistaxis.

Alteraciones gastrointestinales

Vómito, náusea, diarrea, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Hemorragias en la piel incluyendo contusión, equimosis y hematoma.


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14979

Proyecto de prospecto



Boehringer
Ingelheim



Alteraciones del tejido musculoesquelético, conectivo y de hueso

Mialgia.

Investigaciones

Tiempo de sangrado prolongado.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos

Hemorragia post-procedimiento, hemorragia quirúrgica.

Adicionalmente, los efectos adversos relevantes establecidos para los componentes por separado son los siguientes, los cuales también son considerados listados para AGRENOX®.

Dipiridamol:

El efecto secundario adicional reportado con monoterapia de dipiridamol fue evidenciar dipiridamol incorporado en cálculos biliares.

Ácido acetilsalicílico:

Los efectos secundarios adicionales reportados con monoterapia de ácido acetilsalicílico fueron los siguientes:

Alteraciones sanguíneas y del sistema linfático

Coagulación intravascular diseminada, coagulopatía.

Alteraciones del sistema inmune

Reacciones anafilácticas (especialmente en pacientes con asma).

Metabolismo y trastornos alimenticios

Hipoglicemia (niños), hiperglicemia, sed, deshidratación, hipercalemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

Alteraciones psiquiátricas

Estado de confusión.

Alteraciones del sistema nervioso

Agitación, edema cerebral, letargo, convulsión.

Alteraciones del oído y del laberinto

Tinnitus, sordera.

Alteraciones cardíacas

Arritmia.

Alteraciones respiratorias, torácicos y mediastinales


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º C. N.º 14979

Proyecto de prospecto



Boehringer
Ingelheim



Disnea, sangrado gingival, edema laríngeo, hiperventilación, edema pulmonar, taquipnea.

Alteraciones gastrointestinales

Perforación de úlcera gástrica, perforación de úlcera duodenal, melena, hematemesis, pancreatitis.

Alteraciones Hepatobiliares

Hepatitis, síndrome de Reyé.

2497

Alteraciones de piel y tejido subcutáneo

Eritema Exudativo Multiforme.

Alteraciones de tejido musculoesquelético, conectivo y de hueso

Rabdomiólisis.

Alteraciones renales y urinarias

Insuficiencia renal, nefritis intersticial, necrosis renal papilar, proteinuria.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales

Embarazo prolongado, trabajo de parto prolongado, bebé pequeño para su edad gestacional, mortinato, hemorragia preparto, hemorragia postparto.

Alteraciones y condiciones generales del sitio de administración

Pirexia, hipotermia.

Investigaciones

Prueba de función hepática anormal, ácido úrico en sangre elevado (puede llevar a ataques de gota), tiempo de protrombina prolongado.

SOBREDOSIFICACION:

En caso de administración de dosis excesivas de AGRENOX® pueden presentarse síntomas referidos fundamentalmente al dipiridamol: rubor, transpiración, eritema, desasosiego, debilidad, vértigos y, más raramente, angor pectoris, hipotensión arterial y taquicardia.

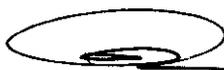
Como síntomas referidos al ácido acetilsalicílico, pueden presentarse hiperventilación, acúfenos, náuseas, vómitos, alteraciones en la visión y audición, vértigos y trastornos de orientación temporoespacial.

Si se presentan vértigo y acúfenos, especialmente en gerontes, deben ser considerados síntomas de sobredosis de ácido acetilsalicílico.

Se recomienda el tratamiento sintomático. Puede efectuarse lavado gástrico. Los derivados de la xantina (por ej.: aminofilina), pueden atenuar los efectos hemodinámicos del dipiridamol. Dado que el dipiridamol se excreta fundamentalmente por vía biliar, no se consideran indicadas la diuresis forzada o la diálisis.

Toxicología:

En estudios de toxicidad de dosis única después de la administración oral de la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico, la toxicidad aguda era varios gramos por kilogramo en roedores y 900 mg/kg en perros. Ello correspondió a la cantidad de ácido acetilsalicílico contenida en la mezcla. No se encontró ningún efecto aditivo o sinérgico, independiente del

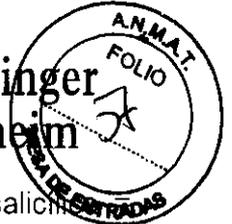

Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14070

Proyecto de prospecto



Boehringer
Ingelheim



cociente real, en relación a la cantidad de dipiridamol (dipiridamol: ácido acetilsalicílico 1:0.125 ó 1:4 a 1:6). No fueron determinados órganos blanco y la falla cardiovascular fue considerada la causa de muerte.

2497

En estudios con administración repetida a un cociente de dipiridamol: ácido acetilsalicílico de 1:4 a 1.5 en un máximo de 6 meses, las dosis de hasta 400 mg/kg fue utilizada en ratas y perros. La rata toleró estas dosis sin signos notables de intoxicación.

Las dosis de 200 mg/kg y más altas fueron tóxicas para los perros causando cambios gastrointestinales, debido a una parte de 320 mg/kg de ácido acetilsalicílico, y alteraciones del miocardio, endocardio y nefritis debido a una parte de dipiridamol de 40 mg/kg. Los cambios comparables también fueron encontrados con los componentes individuales en dosis comparables. Por lo tanto, puede ser establecido que la combinación no produjo ningún signo que sugiera adición o potenciación de efectos tóxicos.

Estudios de teratología en ratas y conejos fueron realizados con dosis materno-tóxicas a un cociente de dipiridamol: ácido acetilsalicílico de 1:5.4. En paralelo a la dosis más alta, se trató también a un grupo de sólo-aspirina con la dosis correspondiente. Además de materno-toxicidad en altas dosis de combinación (405 mg/kg en ratas, 135 mg/kg en conejos), se detectó también una tasa más alta de la resorción, que alcanzó 100% en rata, y un peso reducido de la camada. Las malformaciones fueron observadas exclusivamente en los grupos de sólo-ácido acetilsalicílico, pero no en los grupos de dipiridamol/ ácido acetilsalicílico.

Estudios de fertilidad y del período perinatal fueron realizados solamente con los componentes individuales. No se observó ningún trastorno de la fertilidad. Debido a los efectos conocidos del ácido acetilsalicílico en el último período del embarazo, el tratamiento con una combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico se recomienda solamente donde hay una prioridad genuina.

Particularmente durante los últimos tres meses, el tratamiento con la combinación está contraindicado. Ya que ambos componentes de la combinación penetran en la leche materna, no se aconseja el tratamiento durante el amamantamiento, a pesar de las concentraciones bajas en la leche.

Estudios exhaustivos in vitro e in vivo no revelaron ninguna evidencia del potencial mutagénico.

El potencial tumorigénico fue investigado en ratas y ratones en las dosis máximas de 450 mg/kg, correspondiendo a una combinación de 75 mg/kg de dipiridamol y 375 mg/kg de ácido acetilsalicílico. No hubo indicio del potencial tumorigénico.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original y no almacenar a temperatura superior a 25° C.

PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 cápsulas de liberación prolongada.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.157


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


Farm. LETICIA ESPINOLA
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. N° 14979

Proyecto de prospecto



**Boehringer
Ingelheim**



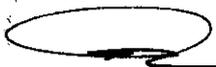
Fabricado por: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por: BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Av. del Libertador 7208, Buenos Aires
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

Tel.: (011) 4704-8333

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión:


Dr. LUIS RAMIREZ
APODERADO


CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 14979