



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 4076

BUENOS AIRES, 21 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003252-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLODREL / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg, aprobada por Certificado N° 50.282.

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 y Circular N° 4/13.

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.

15



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4076

Que a fojas 146 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLODREL / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL 75 mg, aprobada por Certificado N° 50.282 y Disposición N° 2371/02, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 89, para los prospectos y de fojas 90 a 101, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2371/02 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 65 y la información para el paciente autorizada por las fojas 90 a 93, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

R. F. G.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **4076**

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 N° 50.282 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003252-15-1

DISPOSICIÓN N°

4076

Jfs

Rogelio

5

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4076** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.282 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2371/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003647-01-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 8107/10.	Prospectos de fs. 54 a 89, corresponde desglosar de fs. 54 a 65. Información para el paciente de fs. 90 a 101, corresponde desglosar de fs. 90 a 93.-

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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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 BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
50.282 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{21 MAY 2015}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003252-15-1

DISPOSICIÓN N° **4076**

Jfs

lg.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

21 MAY 2015

4076



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

CLODREL

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel sulfato ácido (equivalente a 75,0 mg de Clopidogrel) 97,9 mg. Excipientes: Cellactose 80, almidón glicolato de sodio, talco, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitrombótico. Antiagregante plaquetario. (Cód. ATC = B01AC)

INDICACIONES:

Síndrome coronario agudo (SCA)

- En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST), incluyendo aquellos pacientes que tienen que ser tratados médicamente o que deban ser sometidos a revascularización coronaria, clopidogrel ha mostrado una reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ataque cerebral, así como también en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ataque cerebral e isquemia refractaria.

- En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, clopidogrel ha demostrado una reducción en la tasa de muerte de cualquier causa y en el punto final combinado de muerte, reinfarto, o ataque cerebral. Se desconoce el beneficio de clopidogrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria.

La duración óptima del tratamiento con clopidogrel en pacientes con SCA no se conoce.

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente (ACV), o enfermedad arterial periférica establecida.

En pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, ACV reciente o enfermedad arterial periférica establecida, clopidogrel ha mostrado una reducción en el punto final combinado de nuevo ACV isquémico (fatal o no fatal), nuevo infarto de miocardio (fatal o no fatal), y otras muertes de causa vascular.

Fibrilación auricular

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
R. 14.478

4076



BALIARDA S.A.

En pacientes con fibrilación auricular que tienen por lo menos un factor de riesgo cardiovascular, que no pueden recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que tienen bajo riesgo de hemorragia, clopidogrel en combinación con aspirina está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo ACV.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

El clopidogrel es un inhibidor selectivo e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

En estudios in vivo en animales se ha observado que clopidogrel:

- Inhibe la formación del trombo en modelos de trombosis dependientes de plaquetas.
- Inhibe la trombosis por stent en varios modelos (potenciado por aspirina).
- Prolonga el tiempo de sangría.
- Inhibe el engrosamiento de la íntima después del daño endotelial.
- Potencia la actividad trombolítica de estreptoquinasa y de alteplase (t-PA).

En estudios clínicos se ha demostrado que clopidogrel reduce los eventos ateroscleróticos tales como el infarto de miocardio, el ACV isquémico y la muerte vascular.

Mecanismo de acción:

El clopidogrel, luego de su activación por biotransformación hepática mediada por la CYP 450 inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario. El ADP está presente en los gránulos densos dentro de las plaquetas y una vez liberado por secreción puede iniciar y reforzar la agregación. La agregación plaquetaria inducida por ADP involucra 3 tipos de receptores plaquetarios. La activación de los mismos resulta en un cambio en la forma de la plaqueta, el incremento del calcio intracelular y en última instancia el acople entre el fibrinógeno y su receptor plaquetario, el complejo glicoproteico GP IIb / IIIa, lo que da origen a la unión entre plaquetas adyacentes.

En dosis terapéuticas (75 mg/día), clopidogrel impidió la unión de fibrinógeno sin modificar el complejo glicoproteico (GP) IIb / IIIa en plaquetas provenientes de voluntarios sanos.

Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

El clopidogrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. Por consiguiente, las plaquetas expuestas a clopidogrel se ven afectadas durante el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las plaquetas (aproximadamente 7-10 días).

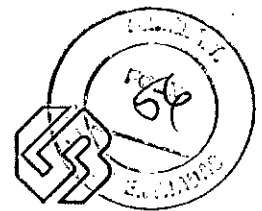
La administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel produce, desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y

ALEJANDRO SARAFUGLU


Aprobado


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

alcanza el estado estacionario entre el día 3 y 7 de tratamiento, con un nivel medio de inhibición de entre el 40 % y el 60 %. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría gradualmente retornan a los valores basales luego de 5 – 7 días de interrumpido el tratamiento.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. El pico plasmático promedio de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml luego de una dosis oral única de 75 mg) se observó transcurridos 45 minutos de su administración. Estimaciones realizadas en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel indican que la absorción es como mínimo del 50 %.

Distribución: In vitro, clopidogrel y su metabolito principal circulante se unen de forma reversible a proteínas humanas (98 % y 94 % respectivamente). In vitro, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo: Clopidogrel es una pro-droga. Sufre un importante metabolismo hepático, a través de dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas que conduce a su metabolito principal, inactivo, el derivado ácido carboxílico, que representa alrededor del 85 % del compuesto circulante en plasma; y otra, una vía oxidativa mediada por CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 y CYP1A2, isoenzimas de la citocromo P450, que conduce al metabolito activo, un derivado tiol, que se forma por oxidación de clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel e hidrólisis subsiguiente. El metabolito activo, que ha sido aislado in vitro, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, produciendo inhibición de la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en plasma.

La cinética del metabolito principal circulante es lineal para el rango de dosis de clopidogrel comprendido entre 50 y 150 mg.

La $C_{máx}$ del metabolito activo luego de una dosis única de ataque de 300 mg de clopidogrel es el doble que la obtenida luego de cuatro días de dosis de mantenimiento con 75 mg/día. La $C_{máx}$ se alcanza aproximadamente luego de 30 a 60 minutos de la dosis. En el rango de dosis de 75 a 300 mg la farmacocinética del metabolito activo no es proporcional a la dosis.

Eliminación: luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} en humanos, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces durante los 5 días siguientes a la administración. Luego de una dosis única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es de alrededor de 30 minutos.

Efecto de los alimentos: la administración de clopidogrel con las comidas no modificó en forma significativa la biodisponibilidad de clopidogrel según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.K. 14.72

4076



BALIARDA S.A.

Pacientes geriátricos: las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevados en ancianos (> 75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes. No obstante, estos niveles más elevados en plasma no se asociaron con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No se requiere un ajuste de la dosificación en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante fueron menores en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina entre 5 y 15 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min) en relación a voluntarios sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25 %) que la observada en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: el deterioro hepático leve a moderado parece enlentecer la biotransformación hepática del clopidogrel pero no altera la disponibilidad del metabolito activo.

Tras la administración de dosis repetidas de clopidogrel (75 mg/día) a pacientes con deterioro hepático severo, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en individuos sanos.

Género: En un pequeño estudio comparativo entre hombres y mujeres, se observó menor inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ADP en mujeres.

Variabilidad farmacogenómica: El gen CYP2C19 se encuentra involucrado en la formación del metabolito activo de clopidogrel y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y el efecto antiplaquetario del metabolito activo de clopidogrel difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Variantes genéticas de otras enzimas del sistema CYP450 pueden afectar también la formación del metabolito activo.

Las variables polimorfas del gen CYP2C19 se transmiten por herencia, y caracterizan a una parte de la población, la que según la alternancia en uno o en dos de los alelos, se encontrarán clasificados como metabolizadores rápidos (con actividad enzimática normal), metabolizadores intermedios (con actividad enzimática reducida, no se alcanzan los niveles terapéuticos del metabolito activo en sangre) y metabolizadores lentos (sin actividad enzimática, sin actividad terapéutica independientemente de la dosis del fármaco)

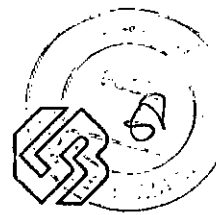
El alelo CYP2C19*1 corresponde a la forma completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Las variantes CYP2C19*2 y *3 son las principales responsables de la reducción de la funcionalidad de los alelos en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos se asocian con ausencia o reducción del metabolismo pero son menos frecuentes, e incluyen, pero no se limitan a, CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con la clasificación de metabolizador lento va a poseer dos alelos no funcionales. Las frecuencias

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

poblacionales publicadas para los genotipos CYP2C19 metabolizadores lentos son aproximadamente: 2 % para la población blanca, 4% para la población negra y 14 % para la china. Existen ensayos para determinar el genotipo CYP2C19 de los pacientes.

Algunos estudios publicados sugieren que los metabolizadores intermedios tienen una menor exposición al metabolito activo y una disminución de los efectos antiplaquetarios.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y pobres), evaluó la farmacocinética de clopidogrel y la respuesta antiagregante administrando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, por un total de 5 días (estado estacionario). No se observaron diferencias significativas en la exposición al metabolito activo, ni en la inhibición de la agregación plaquetaria entre metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores pobres, la exposición al metabolito activo disminuyó en un 63-71% comparado con los metabolizadores rápidos. Después de un régimen de 300 mg / 75 mg, la respuesta antiagregante disminuyó, en promedio, al 24% (a las 24 hs) y al 37% (al día 5) en metabolizadores pobres en comparación con el 39% (24 hs) y 58% (día 5) en metabolizadores rápidos y 37% (24 hs) y 60% (día 5) en metabolizadores intermedios. A dosis de 600 mg / 150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que la correspondiente a dosis de 300 mg / 75 mg para los metabolizadores lentos. La inhibición de la agregación plaquetaria fue del 32% (24 hs) y del 61% (día 5), valores mayores que los de metabolizadores pobres recibiendo 300 mg / 75 mg, y similares a los observados en los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 recibiendo 300 mg / 75 mg. No se ha establecido un régimen de dosis apropiado para esta población.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Síndrome coronario agudo (SCA)

Clopidogrel puede administrarse con o fuera de las comidas.

- Para pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, iniciar con una dosis única oral de carga de 300 mg de clopidogrel, en combinación con una dosis de aspirina (75-325 mg una vez al día). Continuar con 75 mg una vez por día en combinación con aspirina. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Datos surgidos de ensayos clínicos mostraron beneficios hasta los 12 meses.

- Para pacientes con SCA con elevación del ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez por día, administrado en combinación con una dosis de aspirina (75-325 mg una vez al día), con o sin trombolíticos. El tratamiento con clopidogrel puede iniciarse con o sin dosis de carga.

Infarto de miocardio reciente, ACV reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

La dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez por día con o fuera de las comidas.

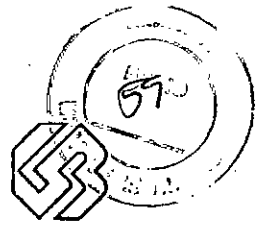
Fibrilación auricular

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
R.R. 14.475

4076



BALIARDA S.A.

La dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez por día en combinación con aspirina (75-100 mg diarios).

Metabolizadores lentos del CYP2C19

La categoría metabolizador lento del CYP2C19 está asociada con una menor respuesta antiplaquetaria del clopidogrel. Sin embargo, un régimen de dosis elevadas (600 mg de dosis de ataque seguido de 150 mg una vez por día) puede incrementar la respuesta antiplaquetaria. No se ha establecido un régimen de dosis apropiado para los pacientes que se encuentran dentro de esta categoría.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar: por ej. úlcera gastroduodenal activa. Hemorragia intracraneal. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT):

Se ha reportado PTT, en algunos casos fatal, luego del uso de clopidogrel, a veces luego de un corto período de exposición (< 2 semanas). PTT es una condición severa que requiere tratamiento urgente incluyendo plasmaféresis (remoción del plasma). Se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos (glóbulos rojos fragmentados) en el frotis de sangre periférica, hallazgos neurológicos, disfunción renal, y fiebre. (Véase *Reacciones Adversas*).

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, como rash, angioedema y reacciones hematológicas en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel, incluidos pacientes que sufrieron reacciones alérgicas y/o hematológicas con otra tienopiridina.

PRECAUCIONES:

Disminución de la actividad antiplaquetaria debido a deficiencias en la función de CYP2C19:

Clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria del clopidogrel es enteramente debida a su metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel hacia su metabolito activo puede verse afectado por variaciones genéticas en CYP2C19 y por medicaciones concomitantes que pudieran interferir con la CYP2C19. Evitar el uso concomitante de clopidogrel e inhibidores fuertes o moderados de la CYP2C19. La coadministración de clopidogrel con omeprazol, un inhibidor moderado de la CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de clopidogrel si se administran en forma conjunta o con 12 horas de separación.

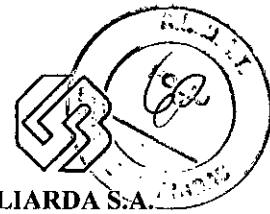
Riesgo General de Sangrado: del mismo modo que con otros fármacos antiplaquetarios, clopidogrel debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debido a traumatismos, cirugía u otras situaciones patológicas. Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VIKLAI PA
CC. DIRECTOR TÉCNICO
M.I. 14.410

4076



efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 5 días antes de la intervención.

Las tienopiridinas, como el clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria por el tiempo de vida de la plaqueta (7-10 días), por lo que omitir una dosis no será útil en el manejo del sangrado o en el riesgo asociado con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo del clopidogrel es corta, puede ser posible restaurar la hemostasis por la administración exógena de plaquetas. La administración de plaquetas por transfusión dentro de las cuatro horas de la dosis de ataque o dentro de las dos horas de la dosis de mantenimiento puede ser menos efectiva.

Discontinuación del tratamiento:

Evitar interrupciones durante el tratamiento con clopidogrel. Si debe ser temporariamente discontinuado, volver a comenzar tan pronto como sea posible. La discontinuación puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Pacientes con accidente isquémico transitorio reciente (AIT) o ACV:

En pacientes con AIT o ACV que presentan riesgo elevado de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y clopidogrel no ha mostrado ser más efectiva que clopidogrel solo, pero la combinación ha mostrado incrementar el sangrado.

Debido al posible aumento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de clopidogrel con aspirina, AINEs, heparina o trombolíticos debe realizarse con precaución. (Véase *Interacciones medicamentosas*).

Riesgo de hemorragia gastrointestinal: clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con propensión a sangrar (particularmente, gastrointestinales e intraoculares). Las drogas que podrían inducir tales lesiones (ej. aspirina y AINEs) se deben utilizar con precaución en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel (Véase *Interacciones medicamentosas*).

En un estudio comparativo con aspirina de diseño doble – ciego multicéntrico, en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos: CAPRIE, el tratamiento con clopidogrel se asoció con hemorragia gastrointestinal en un 2,0% de los pacientes vs. el 2,7% en los tratados con aspirina.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: la experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos

Uso Pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

Embarazo: los estudios de reproducción en ratas y conejos no han revelado efectos en cuanto a reducción de la fertilidad o daño fetal debidos a clopidogrel. No obstante, dado que no existen estudios

ALÉJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se desaconseja la administración de clopidogrel durante el embarazo. Su uso durante el embarazo debería limitarse sólo al caso en que es claramente necesario. Categoría B.

Lactancia: los estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de la droga para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

- Drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19:

Las drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19 podrían desplazar del sitio de acción enzimático al clopidogrel, y según la intensidad intrínseca de cada droga para inducir este desplazamiento, se tendrá un efecto clínico significativo o no sobre el clopidogrel.

Drogas metabolizadas por el sistema CYP2C19

IBPs	Antiepilépticos	Otros
Omeprazol	Diazepam	Amitriptilina, Fluvoxamina
Lansoprazol - Esomeprazol	Fenitoína	Fluoxetina, Clomipramina, Etravirina
Pantoprazol	Fenobarbital	Moclobemida, Ciclofosfamida
	Felbamato	Voriconazol, Fluconazol, Progesterona
		Ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina
		Carbamazepina, Oxcarbazepina
		Cloranfenicol, Ketoconazol

- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs):

Omeprazol:

El omeprazol administrado en forma conjunta con clopidogrel reduce a la mitad el efecto antiagregante de este último al bloquear la formación de su metabolito activo. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúen como antagonistas de los receptores H₂ (ej. ranitidina, famotidina o nizatidina) o sales y bases neutralizantes por su efecto buffer.

En un estudio clínico cruzado se administró a 72 sujetos sanos clopidogrel solo (300 mg dosis de ataque, seguido de 75 mg por día) y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición del metabolito activo de clopidogrel se redujo entre el 46 % (Día 1) y el 42% (día5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron en forma conjunta. El promedio de inhibición de la agregación plaquetaria con el tratamiento conjunto disminuyó entre el 47% (Día 1) y el 30 % (día 5).

En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos del día no previene su interacción.

Pantoprazol:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CC DIRECTOR TÉCNICO
F. N. 14.475

4076



BALIARDA S.A.

En un estudio clínico empleando clopidogrel (300 mg como dosis de ataque, seguido de 75 mg por día) y pantoprazol (80 mg /día) - un IBP con menor actividad inhibitoria de CYP2C19 que omeprazol – durante 5 días, el tratamiento conjunto mostró reducciones en la concentración plasmática del metabolito activo y en el grado de inhibición plaquetaria 15% (día 1) y 11% (día 5) con respecto a la administración de clopidogrel solo, aunque las mismas fueron inferiores a las observadas con Omeprazol.

- *Aspirina:*

La aspirina no modifica la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP; clopidogrel potencia el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por clopidogrel. No se ha establecido la seguridad de la administración crónica concomitante de aspirina y clopidogrel.

- *Heparina:*

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración conjunta de clopidogrel y heparina no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. No obstante, no habiéndose establecido la seguridad de esta combinación, la administración concomitante debe realizarse con precaución.

- *Antiinflamatorios no esteroides (AINEs):*

La administración conjunta de clopidogrel y AINEs incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, deberá realizarse con precaución.

- *Warfarina (Sustrato CYP2C9):*

A pesar de que la administración de 75 mg por día de clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) o el RIN en pacientes con tratamiento prolongado con warfarina, la coadministración con clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragias a causa de efectos sobre la hemostasis independientes de CYP2C9.

- *Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa:*

La administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y clopidogrel debe realizarse con precaución.

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):*

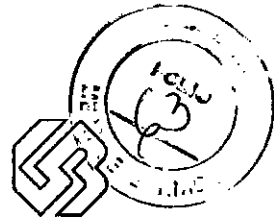
Los ISRS e IRSN afectan a la activación plaquetaria incrementando el riesgo de hemorragia, por lo tanto, la administración concomitante de clopidogrel y ISRS o IRSN debe realizarse con precaución.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

Otros tratamientos concomitantes:

No se han evidenciado interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas tras la administración concomitante de clopidogrel y atenolol, nifedipina, o ambos (atenolol y nifedipina). Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la coadministración de fenobarbital o estrógenos.

No se observaron modificaciones en la farmacocinética de digoxina o teofilina debidos a la coadministración de clopidogrel.

Los antiácidos no modifican la absorción de clopidogrel.

Estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos, tales como fenitoína, tamoxifeno, torasemida, fluvastatina, tolbutamida y muchos AINEs, que son metabolizados por el citocromo P 450 2C9.

Además de los estudios sobre interacciones específicas antes citados los pacientes que ingresaron a ensayos clínicos con Clopidogrel recibían una variedad de medicaciones concomitantes que incluyeron diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas cálcicos, drogas hipocolesterolemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos, agentes antiepilépticos y tratamiento hormonal de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 54.000 pacientes, incluyendo más de 21.000 pacientes tratados por 1 año o más. A continuación se mencionan las reacciones adversas clínicamente importantes observadas en ensayos donde se compara clopidogrel más aspirina versus placebo más aspirina y ensayos comparativos entre clopidogrel y aspirina solos.

- Sangrado

En el estudio CURE, la administración conjunta de clopidogrel con aspirina estuvo asociada a un incremento de sangrado (principalmente gastrointestinal y en los sitios de punción) en comparación con placebo más aspirina. La incidencia de hemorragia intracraneana (0.1%) y de hemorragias fatales (0.2%) fue similar en ambos grupos. Otros eventos de sangrado reportados con mayor frecuencia en el grupo tratado con clopidogrel fueron epistaxis, hematuria y equimosis.

El 92% de los pacientes en este estudio recibieron heparina o heparina de bajo peso molecular y el índice de sangrado en estos pacientes fue similar al resultado global.

En el estudio COMMIT los índices de sangrado fueron similares en los grupos tratados con clopidogrel y placebo (ambos grupos de tratamiento recibieron aspirina)

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLAI BA
COORDINADOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

En el estudio CAPRIE la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 2,0 % en los pacientes tratados con clopidogrel, requiriendo hospitalización un 0,7 %. En pacientes que recibieron aspirina, los porcentajes respectivos fueron del 2,7 % y 1,1 %. La incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,4% para clopidogrel comparado con el 0,5% para aspirina.

Otros efectos hemorrágicos reportados más frecuentemente en el grupo tratado con clopidogrel fueron: epistaxis y hematoma. Asimismo se reportó prurito con mayor frecuencia en el grupo clopidogrel.

Reacciones adversas post-comercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

- *Trastornos del sistema linfático o sanguíneo:* agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, hemofilia A adquirida.
- *Trastornos digestivos:* hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace fatal, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis, úlcera gastro-duodenal, diarrea.
- *Trastornos generales:* fiebre, hemorragia de la herida quirúrgica.
- *Trastornos hepato biliares:* falla hepática aguda, hepatitis (no infecciosa), resultados anormales en las pruebas de función hepática.
- *Trastornos del sistema inmune:* reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* hemorragia musculoesquelética, mialgia, artralgia, artritis.
- *Trastornos del sistema nervioso:* trastornos del sabor, hemorragia intracraneal fatal, cefalea.
- *Trastornos oculares:* sangrado ocular (conjuntival, ocular, retinal).
- *Trastornos psiquiátricos:* confusión, alucinaciones.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemorragia del tracto respiratorio, neumonía eosinofílica.
- *Trastornos urinarios y renales:* glomerulopatía, niveles de creatinina incrementados.
- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:* rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, dermatitis bullosa, eczema, epidermolisis tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, reacciones de hipersensibilidad medicamentosa, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, hemorragias cutáneas, liquen plano, prurito generalizado.
- *Trastornos vasculares:* vasculitis, hipotensión.

SOBREDOSIFICACIÓN:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
No. 14.075

4076



BALIARDA S.A.

Una única dosis oral de clopidogrel de 1500 ó 2000 mg/kg fue letal para ratones y ratas, siendo la dosis letal para monos de 3000 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos (en monos), postración, dificultad respiratoria, y hemorragia gastrointestinal en todas las especies.

Se ha comunicado un solo caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años quien tomó una dosis única de 1050 mg de clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se produjeron efectos adversos asociados. No se aplicó tratamiento específico y la paciente se recuperó sin secuelas.

No se observaron reacciones adversas tras la administración oral única de 600 mg de clopidogrel a individuos sanos (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg). El tiempo de sangría aumentó en un factor de 1,7 similar al observado con dosis terapéuticas de 75 mg/día.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, puede ser adecuado realizar una transfusión de plaquetas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

Clodrel: Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimido redondo, color rosa, con el número 75 inscripto en una de sus caras.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.282

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión:/....

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

4076



BALIARDA S.A.IDAS

Proyecto de prospecto para el paciente

Información para el paciente

CLODREL

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene CLODREL?

Contiene clopidogrel, una sustancia perteneciente al grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios.

¿En qué pacientes está indicado el uso de CLODREL?

CLODREL está indicado para el tratamiento de:

- Síndrome coronario agudo (SCA) (como angina inestable)
- Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular (ACV) reciente, o enfermedad arterial periférica establecida
- Fibrilación auricular en pacientes que no pueden recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K

¿En qué casos no debo tomar CLODREL?

No debe tomarlo si Usted:

- Es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Padece una hemorragia activa (como en una úlcera gastroduodenal o gastritis erosiva)
- Está amamantando
- Es paciente pediátrico

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Presenta riesgo de sufrir una hemorragia debido a traumatismos o cirugías.
- Sufrió un accidente isquémico transitorio reciente o ACV y presenta riesgo elevado de eventos isquémicos recurrentes
- Presenta riesgo de hemorragia gastrointestinal o intraocular

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4076



- Tiene problemas en los riñones
- Sufrió reacciones alérgicas con otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel)

¿En caso de tener que someterme a una intervención quirúrgica debo informar que me encuentro bajo tratamiento con CLODREL?

Sí, Usted debe informar que está tomando CLODREL. El tratamiento con CLODREL debe ser discontinuado antes de una intervención, y no debe ser reanudado hasta que su médico lo indique.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle, ya que el uso de CLODREL no está recomendado durante el embarazo.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando. En especial infórmele si está bajo tratamiento con:

- Antiácidos inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol)
- Antiepilépticos (como diazepam, fenitoína, fenobarbital, felbamato, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina)
- Antidepresivos (como amitriptilina, fluvoxamina, fluoxetina, clomipramina, moclobemida, paroxetina, escitalopram, duloxetina)
- Antimicóticos (como voriconazol, fluconazol, ketoconazol)
- Antibióticos (como ciprofloxacina, cloranfenicol)
- Etravirina, ciclofosfamida, progesterona, cimetidina
- Aspirina
- Heparina
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Warfarina
- Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (como eptifibatide, abciximab)
- Tamoxifeno, torasemida, fluvastatina, tolbutamida

¿Qué dosis debo tomar de CLODREL y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, las dosis orientativas son:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.R. 14.475

Indicación	Dosis
Pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST	Dosis inicial de carga: 300 mg de clopidogrel, en combinación con una dosis de aspirina de 75-325 mg Dosis recomendada: 75 mg de clopidogrel una vez por día en combinación con una dosis de aspirina de 75-325 mg una vez al día
Pacientes con Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST	Con o sin dosis inicial de carga. Dosis recomendada: 75 mg de clopidogrel una vez por día, en combinación con una dosis de aspirina de 75-325 mg una vez al día
Infarto de miocardio reciente, ACV reciente, o enfermedad arterial periférica establecida	75 mg de clopidogrel una vez por día
Fibrilación auricular	75 mg de clopidogrel una vez por día, en combinación con una dosis de aspirina de 75-100 mg una vez al día

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis?

Sí, si usted padece insuficiencia renal, posiblemente su médico le modificará la dosis.

¿Cómo debo tomar CLODREL?

Se recomienda tomar CLODREL, con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada del producto consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE. (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. (011) 4962-2247/6666).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con CLODREL?

Como todos los medicamentos, CLODREL puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. El efecto indeseable más observado con clopidogrel es el sangrado (como moretones, sangrado nasal, gastrointestinal, ocular, en el cerebro, en la orina, piel y heridas quirúrgicas). Otros: diarrea, fiebre, problemas hepáticos, reacciones alérgicas, dolores musculares y articulares, dolor de cabeza, confusión, alucinaciones, broncoespasmo, rash, urticaria, picazón y disminución de la presión arterial.

Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, puede presentarse Púrpura Trombocitopénica Trombótica luego de una corta exposición (menor a 14 días) a clopidogrel. Consulte inmediatamente a su médico si presenta hematomas en forma de puntos

ALEJANDRO SARAFÖGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4076



BALIARDA S.A.

rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, fiebre, y coloración amarilla en piel y ojos.

¿Cómo debo conservar CLODREL?

Debe conservarlo a una temperatura no superior a 30° C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice CLODREL después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido de CLODREL contiene: Clopidogrel sulfato ácido (equivalente a 75,0 mg de Clopidogrel) 97,9 mg. Excipientes: Cellactose 80, almidón glicolato de sodio, talco, estearil fumarato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

Clodrel: Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimido redondo, color rosa, con el número 75 inscripto en una de sus caras.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de CLODREL en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 50.282

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CC-DIRECTOR TÉCNICO