



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

DISPOSICIÓN N° 6363

BUENOS AIRES, 01 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002966-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5. Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 6363

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOPIDOGREL TEMIS y nombre/s genérico/s CLOPIDOGREL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

DISPOSICIÓN N° 6363

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

§
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



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

DISPOSICIÓN Nº 6363

CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002966-12-7

DISPOSICIÓN Nº: **6363**


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6 3 6 3**

Nombre comercial: CLOPIDOGREL TEMIS.

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ZEPITA 3178, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLOPIDOGREL TEMIS 75 MG.

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBÓTICOS: CLOPIDOGREL ESTÁ INDICADO EN PACIENTES ADULTOS QUE HAN SUFRIDO RECIENTEMENTE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (DESDE POCOS DÍAS ANTES HASTA UN MÁXIMO DE 35 DÍAS), UN INFARTO CEREBRAL (DESDE 7 DÍAS ANTES HASTA UN MÁXIMO DE 6 MESES DESPUÉS) O QUE PADECEN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ESTABLECIDA. PACIENTES

S.

X.S



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

6 3 6 3

ADULTOS QUE PRESENTAN UN SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE O INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q), INCLUYENDO PACIENTES A LOS QUE SE LE HA COLOCADO UN STENT DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA, EN COMBINACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALISILICO (AAS). PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, QUE SON CANDIDATOS A TERAPIA TROMBOLITICA, EN COMBINACIÓN CON AAS. PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBOTICOS Y TROMBOEMBOLICOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR: EN PACIENTES ADULTOS CON FIBRILACION AURICULAR QUE TIENEN AL MENOS UN FACTOR DE RIESGO PARA ACONTECIMIENTOS VASCULARES QUE NO SON ELEGIBLES PARA EL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) Y QUE TIENEN UN ÍNDICE DE HEMORRAGIA BAJO, CLOPIDOGREL EN COMBINACIÓN CON AAS ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBOTICOS Y TROMBOEMBOLICOS INCLUYENDO ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

5.

Concentración/es: 75 mg DE CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 0.7 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 190.13 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.7 mg, OXIDO DE



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

HIERRO ROJO 0.2 mg, HIPROMELOSA 6.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **6 3 6 3**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

6 3 6 3


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

PROYECTO DE RÓTULO
CLOPIDOGREL TEMIS 75 MG
CLOPIDOGREL
Comprimidos Recubiertos



6363

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel bisulfato (equiv. 75 mg de Clopidogrel base) ... 97,87 mg

Excipientes:

Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Polietilenglicol 6000, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo y Talco c.s.p.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°.....

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A, Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

N° de Lote:

Fecha de vencimiento:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015

**PROYECTO DE PROSPECTO
CLOPIDOGREL TEMIS 75 MG
CLOPIDOGREL
Comprimidos Recubiertos**



6363

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel bisulfato (equiv. 75 mg de Clopidogrel base)...	97,87 mg
Estearato de magnesio	3,00 mg
Croscarmelosa sódica	9,00 mg
Celulosa microcristalina	190,13 mg
Polietilenglicol 6000	0,70 mg
Hipromelosa	6,90 mg
Dióxido de titanio	0,50 mg
Óxido de hierro rojo	0,20 mg
Talco	0,70 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la agregación plaquetaria, Código ATC: B01AC 04.

INDICACIONES

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular:

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, Clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA



metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

La administración de dosis repetidas de Clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de Clopidogrel inalterados (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de Clopidogrel. Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible in vitro a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). In vitro, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. In vitro e in vivo, Clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples cirtocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del Clopidogrel. In vitro, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado in vitro, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto, la agregación plaquetaria.

La Cmax del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de Clopidogrel, que tras 4 días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La Cmax aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

Tras una dosis oral de Clopidogrel marcado con 14C en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, Clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras

Waks
 LABORATORIOS FEMIS LOSTALÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
 M.N. N° 12016



6363

administración de dosis únicas y repetidas. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de Clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá 2 alelos no funcionales, como se define antes. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Existen pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

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

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

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN

CLOPIDOGREL TEMIS 75 MG puede administrarse con o sin alimento.

Olvido de una dosis

- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: Los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
- Después de 12 horas: Los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.

Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

Pacientes con síndrome coronario agudo

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): El tratamiento con Clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg 1 vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: Clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, 1 vez al día, comenzando con 1 dosis de carga de 300 mg y en



6363

combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con Clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos 4 semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de Clopidogrel en combinación con AAS durante más de 4 semanas.

Pacientes con fibrilación auricular: Clopidogrel se debe administrar como 1 dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el Clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).

Población pediátrica

Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica, es limitada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, Clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra Clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de Clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

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

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



6363

sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares). Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con Clopidogrel (solo o en combinación con AAS) y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de Clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis.

Infarto cerebral isquémico reciente

Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración de Clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, Clopidogrel a las dosis recomendadas, es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de Clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente. Debido a que Clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima, den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19.

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.

Insuficiencia hepática

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por lo tanto, Clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Aunque la administración de Clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración de Clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: Clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra Clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por Clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero Clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS 2 veces al día durante 1 día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de Clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre Clopidogrel y ácido



6363

acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, Clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año.

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

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

AINEs: En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de Clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de Clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes

Debido a que Clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta.

Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19.

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

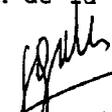
Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)

La administración de omeprazol 80 mg 1 vez al día, al mismo tiempo que Clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los 2 medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con Clopidogrel.

En estudios clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg 1 vez al día. Esto fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de


LABORATORIO TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12019



6363

la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Los resultados indican que Clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago, como los bloqueantes H2 (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de Clopidogrel.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo: Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre la exposición a Clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrarlo durante este periodo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia: Se desconoce si Clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel.

Fertilidad: Los estudios en animales no han mostrado que Clopidogrel altere la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos, más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los estudios, se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órgano	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), 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 han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		

[Handwritten signature]
LABORATORIO TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
FARMACIA TECNOLÓGICA S.A.
Buenos Aires



6363

Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis 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 que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección.			
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis por administración de Clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

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, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de Clopidogrel. En caso de sobredosificación accidental o intencional, consulte a su médico y/o llame a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO CONSUMIR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

Rubik
 LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
 Dra. JULIANA GABOR
 DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
 M.N. N°12015



6363

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°.....

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A, Zepita 3178 (C1285ABF)
Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. JULIANA GABOR
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA
M.N. N°12015



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002966-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~6363~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLOPIDOGREL TEMIS.

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ZEPITA 3178, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CLOPIDOGREL TEMIS 75 MG.

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS



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

ATEROTROMBOTICOS: CLOPIDOGREL ESTA INDICADO EN PACIENTES ADULTOS QUE HAN SUFRIDO RECIENTEMENTE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (DESDE POCOS DIAS ANTES HASTA UN MAXIMO DE 35 DIAS), UN INFARTO CEREBRAL (DESDE 7 DIAS ANTES HASTA UN MAXIMO DE 6 MESES DESPUES) O QUE PADECEN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA. PACIENTES ADULTOS QUE PRESENTAN UN SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (ANGINA INESTABLE O INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ONDA Q), INCLUYENDO PACIENTES A LOS QUE SE LE HA COLOCADO UN STENT DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTANEA, EN COMBINACIÓN CON ÁCIDO ACETILSALISILICO (AAS). PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST, QUE SON CANDIDATOS A TERAPIA TROMBOLITICA, EN COMBINACIÓN CON AAS. PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBOTICOS Y TROMBOEMBOLICOS EN FIBRILACIÓN AURICULAR: EN PACIENTES ADULTOS CON FIBRILACION AURICULAR QUE TIENEN AL MENOS UN FACTOR DE RIESGO PARA ACONTECIMIENTOS VASCULARES QUE NO SON ELEGIBLES PARA EL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) Y QUE TIENEN UN ÍNDICE DE HEMORRAGIA BAJO, CLOPIDOGREL EN COMBINACIÓN CON AAS ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBOTICOS Y TROMBOEMBOLICOS INCLUYENDO ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

Concentración/es: 75 mg DE CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

5.



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, TALCO 0.7 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 190.13 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.7 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.2 mg, HIPROMELOSA 6.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N°

56916

, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **01 NOV 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de

la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6363

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