



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 6028

BUENOS AIRES,

101 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011649-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHET S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL RICHET / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado N° 54.077.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 58 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6028**

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 CLOPIDOGREL RICHET / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado N° 54.077 y Disposición N° 5575/07, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHET S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 12, 13 a 23 y 24 a 34.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5575/07 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 12, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.077 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6028**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011649-10-4

DISPOSICION N° **6028**

js



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6028** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.077 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHEL S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5575/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010932-06-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5575/07.-	Prospectos de fs. 2 a 12, 13 a 23 y 24 a 34, corresponde desglosar de fs. 2 a 12.-

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

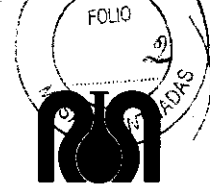
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

LABORATORIOS RICHEL S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.077 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-011649-10-4

DISPOSICIÓN N° **6028**

js



PROYECTO DE PROSPECTO

CLOPIDOGREL RICHEL®
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes:

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, talco, dióxido de silicio coloidal, simeticona, Opadry Y-I-18128- A, óxido de hierro rojo, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antitrombótico, antiplaquetario.

INDICACIONES:

Clopidogrel Richel® está indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos tales como:

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

En pacientes con historia de infarto de miocardio reciente (IAM), accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, Clopidogrel ha demostrado reducir el porcentaje de eventos finales combinados de: nuevo accidente cerebrovascular isquémico (fatal o no), nuevo IAM (fatal o no) y otras muertes por causa vascular.

- Síndrome coronario agudo:

En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IAM no Q) incluidos aquellos pacientes que deben ser tratados médicamente y aquellos que deben ser tratados con angioplastia (con o sin colocación de stent) o cirugía de revascularización cardíaca, Clopidogrel ha demostrado reducir el porcentaje de eventos finales combinados de: muerte por causa vascular, IAM, o accidente cerebrovascular, como así también el porcentaje de eventos combinados de muerte por causa vascular, IAM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria.

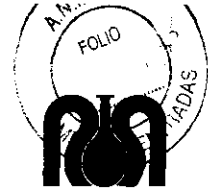
ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

Mecanismo de acción:

Clopidogrel inhibe de forma selectiva la fijación de adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario, y la activación del complejo GPIIb/IIIa provocada por ADP inhibiendo la agregación plaquetaria. El Clopidogrel necesita una biotransformación para ejercer su acción antiagregante. Inhibe igualmente la

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - N.º 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 10.284.000



LABORATORIOS RICHT S.A.

TEL.: (011) 4585-5555 / 5129-5555 (Rot.) - FAX (011) 4584-2255 / 4277 - Web: www.richt.com - E-mail: lab@richt.com - TRES ARROYOS 1829 - Cód. Postal C1416DDA - Buenos Aires - Argentina

agregación plaquetaria provocada por otros agonistas al metabolizar la amplificación de la acción plaquetaria por el ADP liberado.

La actividad de Clopidogrel está ligada a una modificación irreversible del receptor plaquetario de ADP.

En consecuencia, luego de un tratamiento con Clopidogrel el funcionamiento de las plaquetas queda modificado en forma permanente, la restauración de una función plaquetaria normal corresponde al período de renovación de las plaquetas.

La administración repetida de 75 mg/día de Clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP a partir del primer día de tratamiento; esta inhibición aumenta progresivamente hasta alcanzar un nivel estable entre el 3º y 7º día. En condiciones estables, la dosis diaria de 75 mg permite obtener una tasa promedio de inhibición entre el 40% a 60%.

La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría retornan progresivamente a sus niveles basales generalmente alrededor de 5 días después de la interrupción del tratamiento.

Farmacocinética:

Luego de la administración oral de dosis repetidas de 75 mg/día, el Clopidogrel es rápidamente absorbido.

Las concentraciones plasmáticas de la molécula original son muy bajas y generalmente están por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/l) a partir de la segunda hora posterior a la toma.

Los datos de eliminación urinaria del metabolito de Clopidogrel indican que la tasa de absorción es como mínimo 50%.

El Clopidogrel sufre una importante biotransformación a nivel hepático y el principal metabolito, desprovisto de actividad farmacológica, es el ácido carboxílico que constituye alrededor del 85% de la tasa plasmática de productos circulantes.

La concentración plasmática máxima de este metabolito se observa alrededor de 1 hora después de la administración.

Dentro del rango posológico de 50 mg a 150 mg de Clopidogrel, el principal metabolito circulante presenta una farmacocinética lineal (concentraciones plasmáticas proporcionales a la dosis).

In vitro, Clopidogrel y su principal metabolito circulante se ligan de forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (93% y 94%, respectivamente). Esta unión es no saturable in vitro bajo un amplio rango de concentraciones.

Después de la administración oral de una dosis de Clopidogrel, marcada con C¹⁴, en humanos, aproximadamente el 50% se eliminó en la orina y alrededor de 46% en las heces en los 5 días posteriores a la administración.

La vida media de eliminación del principal metabolito circulante fue de 8 horas, tanto después de la administración única como repetida.

Luego de una administración repetida de 75 mg/día, las tasas plasmáticas del principal metabolito circulante fueron inferiores con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) en comparación con pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min) o con

LABORATORIOS RICHT S.A.
HORACIO B. LANCELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 4.203.639

voluntarios sanos. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue inferior (25%) que la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de Clopidogrel/día.

No es necesario ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLÓGÍA – FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

- IAM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida:

La dosis diaria recomendada de Clopidogrel es de 75 mg una vez por día.

- Síndrome coronario agudo:

Para pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IAM no Q), Clopidogrel Richet® deberá iniciarse con una sola dosis de carga de 300 mg, y luego se continuará con 75 mg una vez por día. El tratamiento con aspirina (75 mg-325 mg una vez por día) deberá iniciarse y continuarse en combinación con Clopidogrel Richet®.

Clopidogrel Richet® puede administrarse con o sin las comidas.

No se requiere ajuste de dosis para paciente de edad o pacientes con enfermedad renal.

CONTRAINDICACIONES:

Clopidogrel Richet® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a Clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la formulación. Insuficiencia hepática severa. Lesión hemorrágica evolutiva, tal como hemorragia gastroduodenal o hemorragia intracranéica. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): PTT ha sido reportada infrecuentemente después del uso de Clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición (< 2 semanas). PTT no fue observada durante las pruebas clínicas de Clopidogrel, que incluyeron más de 17.500 pacientes tratados con Clopidogrel. Sin embargo, en la experiencia de comercialización mundial posterior, PTT ha sido informada en una proporción de cuatro pacientes por millón de pacientes expuestos.

PRECAUCIONES:

Generalidades:

Como otros agentes antiplaquetarios, Clopidogrel debe ser usado con precaución en pacientes que puedan estar en riesgo de mayor sangrado por trauma, cirugía, u otras condiciones patológicas. Si un paciente va a ser sometido a cirugía electiva y no se desea un efecto antiplaquetario, se deberá discontinuar Clopidogrel 5 días antes de la cirugía.

Hemorragia gastrointestinal:

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado. En los pacientes en un estudio internacional que recibieron Clopidogrel o aspirina, Clopidogrel se asoció con un



LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. CANCELOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.264
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.203.539

porcentaje de hemorragia gastrointestinal del 2,0% vs. aspirina 2,7%. En un estudio internacional en pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina o placebo más aspirina, la incidencia de mayor hemorragia gastrointestinal fue de 1,3% vs 0,7% (Clopidogrel mas aspirina vs. aspirina más placebo, respectivamente). Clopidogrel debe ser usado con precaución en pacientes que tengan lesiones con propensión de sangrado, tales como úlceras. Las drogas que pueden inducir tales lesiones deberán utilizarse con precaución en pacientes que tomen Clopidogrel.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

Hay una experiencia limitada en pacientes con enfermedad hepática severa, quienes podrían tener una diátesis hemorrágica. Clopidogrel deberá usarse con precaución en estos pacientes.

Información para pacientes:

Los pacientes deberían ser informados de que les podrá tomar más tiempo que lo habitual detener una hemorragia mientras estén tomando Clopidogrel, y que deberán informar a su médico de cualquier hemorragia inusual. Los pacientes deberán informar a médicos y dentistas que están tomando Clopidogrel antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otra nueva medicación.

Embarazo:

(Categoría B). Estudios de reproducción realizados en animales no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o toxicidad fetal debida a Clopidogrel. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de una respuesta humana, Clopidogrel debería utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia:

Estudios en ratas han demostrado que Clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si es excretado en la leche humana. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana y teniendo en cuenta el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se deberá decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento con Clopidogrel para la mujer durante la lactancia.

PEDIATRÍA:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Clopidogrel en pediatría.

INTERACCIONES:

El estudio de interacciones específicas dio los siguientes resultados:

* Aspirina: la aspirina no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por Clopidogrel. La administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces por día durante 1 día no modificó significativamente la



LABORATORIOS RICHT S.A.
HORACIO B. LANCELLOTTI
FARMACUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.208.539



prolongación del tiempo de sangrado inducida por Clopidogrel. Clopidogrel potenció el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Clopidogrel y aspirina han sido suministrados en forma conjunta durante hasta un año.

** Heparina: en un estudio en voluntarios sanos, Clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la misma sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Clopidogrel.*

** Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINEs): en voluntarios sanos que recibieron naproxeno, la administración concomitante de Clopidogrel estuvo asociada con una mayor pérdida de sangre oculta gastrointestinal. La administración conjunta de AINEs y Clopidogrel debería ser hecha con precaución.*

** Warfarina: la seguridad de la coadministración de warfarina y Clopidogrel no ha sido establecida. Por consiguiente, la administración concomitante de estos dos fármacos deberá ser realizada con precaución.*

** Otras terapias concomitantes: no se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró Clopidogrel con atenolol, nifedipina o atenolol más nifedipina. La actividad farmacodinámica de Clopidogrel no fue influenciada significativamente por la coadministración de fenobarbital, cimetidina o estrógeno.*

Las farmacocinéticas de digoxina o teofilina no fueron modificadas por la coadministración de Clopidogrel.

En altas concentraciones in vitro, Clopidogrel inhibe el citocromo P450(2C9), por lo cual Clopidogrel podría interferir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatin y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides, pero no existen datos que puedan predecir la magnitud de estas interacciones. Se deberá tener precaución al administrar cualquiera de estas drogas con Clopidogrel.

Además de los estudios de interacciones específicas mencionados, los pacientes enrolados en las pruebas clínicas con Clopidogrel recibieron una variedad de medicaciones concomitantes incluidos diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, agentes hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes hipoglucemiantes (incluida insulina), agentes antiépilépticos, terapia de reemplazo hormonal, heparinas (no fraccionadas y HBPM) y antagonistas GPIIb/IIIa, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

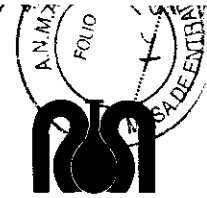
No se dispone de datos sobre el uso concomitante de Clopidogrel con anticonceptivos orales y con tratamiento crónico de AINEs.

Omeprazol:

Se ha informado una biointeracción entre Omeprazol y Clopidogrel (FDA):

“El Omeprazol, utilizado para controlar la acidez gástrica, si es usado en forma concomitante con el Clopidogrel, se reduce el efecto antiagregante plaquetario del Clopidogrel a la mitad”.

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO B. LANGELLOTTI
FARMACEUTICO - M.N.º 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203/539



La FDA indica la incidencia farmacogenética en una parte de la población. Siendo el Clopidogrel una prodroga farmacológicamente inactiva, que al sufrir una biotransformación principalmente hepática, a través de las enzimas del sistema Citocromo P450 (CYP), genera varios metabolitos, entre los cuales uno es terapéuticamente activo. Este sistema de enzimas, interviene en la metabolización de muchos fármacos y depende de un gen identificado con la nomenclatura de familia y subfamilia: CYP2 C19.

Los sistemas de enzimas generados por los genes de las familias CYP2 y CYP3 son los que más participan en la metabolización de los fármacos.

Los enzimas codificadas por los genes de la familia CYP 3 muestran gran sensibilidad a los factores ambientales tales como la alimentación de cada sujeto y de la presencia de otros fármacos en forma concomitante.

Los sistemas de enzimas codificados por la familia de genes CYP 2, presentan diferencias en su actividad enzimática sobre una droga debidas principalmente a su polimorfismo y a las acciones competitivas con la presencia de otros fármacos.

Las variaciones polimorfas del gen CYP2 C19 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), otros como metabolizadores intermedios (con actividad enzimática reducida, que no puede llegar las concentraciones en sangre de los niveles terapéuticos necesarios del metabolito activo) y los metabolizadores lentos (sin actividad enzimática) no presentarán ninguna actividad terapéutica, independientemente de la dosis del fármaco administrada.

El principio activo Omeprazol, miembro de la clase Fármacos Inhibidores de la Bomba Protónica (PPI) forma parte de los fármacos que se metabolizan por CYP2 C19.

Drogas metabolizadas por CYP2 C19

<i>PPI</i>	<i>Antiepilépticos</i>	<i>Otros</i>
<i>Omeprazol</i>	<i>Diazepam</i>	<i>Amitriptilina, Fluvoxamina</i>
<i>Anzoprazol-Esomeprazol</i>	<i>Fenitoína</i>	<i>Fluoxetina, Clomipramina, Etravirina</i>
<i>Pantoprazol</i>	<i>Fenobarbital</i>	<i>Moclobemida, Ciclofosfamida</i>
	<i>Felbamate</i>	<i>Voriconazol, Fluconazol, Progesterona,</i>
		<i>Ticlopidina, Ciprofloxacina, Cimetidina</i>
		<i>Carbamazepina, Oxacarbamazepina,</i>
		<i>Cloranfenicol, Ketoconazol, Voriconazol</i>

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. CANCELOTTI
FARMACEUTICO. M.N. 10.264
DIRECTOR TECNICO
DNI 11.203.539



Todas ellas 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, cuya magnitud se evalúa a través de los EC.

Los efectos del Omeprazol sobre la metabolización del clopidogrel, reducen a la mitad sus efectos farmacológicos.

La Farmacogenética de cada paciente determinará su respuesta biológica a la actividad antitrombótica del Clopidogrel en un tratamiento terapéutico luego de que dicho paciente sufriera un evento ACV. Puede ocurrir que una persona no responda al tratamiento con Clopidogrel, porque posee las dos formas o una de ellas de los alelos isomorfos inactivos del gen.

Estas personas, según datos publicados, son también las de mayor probabilidad de sufrir otro evento ACV con desenlace fatal.

Con un solo alelo atípico, se tendría una prognosis con un riesgo doble del de la forma normal y con dos alelos atípicos presentes con un factor multiplicador de riesgo de 3,6. Alrededor del 30% de la población caucásica promedio de USA tiene una variante del gen CYP2 C19 inactivo y con dos variantes inactivas de alelos del 2,6% de la población.

Para los de origen asiático el 60% de la población tiene la función reducida.

CYP2 C19 según su morfismo. Variación de la frecuencia en la población en general. Fenotipo y genotipo

	<i>Frecuencia %</i>		
	<i>Blancos (n = 1356)</i>	<i>Negros (n= 966)</i>	<i>Chinos (n= 573)</i>
<i>Metab. rápido</i>	74	66	38
<i>Metab. Intermedio</i>	26	29	50
<i>Metab. Pobre</i>	2	4	14

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

No hubo evidencias de carcinogénesis cuando Clopidogrel se administró durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis de hasta 77 mg/kg/día, lo que ofreció exposiciones en plasma >25 veces que la obtenida en humanos con la dosis diaria recomendada de 75 mg.

Clopidogrel no fue teratogénico en pruebas in vitro.

Clopidogrel no tuvo efecto sobre la fertilidad de machos y hembras de rata en dosis orales 52 veces mayores a la dosis humana recomendada.

REACCIONES ADVERSAS:

Se ha evaluado la seguridad de Clopidogrel en más de 17.500 pacientes, incluidos más de 9.000 pacientes tratados durante 1 año o más. La tolerabilidad general de Clopidogrel en un estudio internacional fue similar a la de aspirina,

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI # 1.203.539

independientemente de la edad, sexo y raza, con una incidencia aproximadamente igual (13%) de pacientes que abandonaron el tratamiento por reacciones adversas. Los eventos adversos clínicamente importantes observados en dos estudios internacionales se discuten más abajo.

Trastornos hemorrágicos:

En los pacientes de un estudio internacional que recibieron Clopidogrel (75 mg) o aspirina (325 mg) ocurrieron hemorragias gastrointestinales en un porcentaje de 2,0% en los pacientes que recibieron Clopidogrel y requirieron hospitalización 0,7%. En los pacientes que recibieron aspirina, los porcentajes correspondientes fueron de 2,7% y 1,1%, respectivamente. La incidencia de hemorragia intracraneal fue de 0,4% para Clopidogrel comparado con 0,5% para aspirina.

En otro estudio internacional con pacientes que recibieron Clopidogrel (75 mg) más aspirina (300 mg) o placebo más aspirina (300 mg) hubo un exceso de sangrado en los pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina comparado con los que recibieron placebo más aspirina, principalmente gastrointestinal y en sitios de punción. La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y el sangrado fatal (0,2%) fueron iguales en ambos grupos.

No hubo aumento en los sangrados mayores dentro de los siete días posteriores a cirugía de injerto de bypass coronario en pacientes que detuvieron la terapia más de cinco días antes de la cirugía (porcentaje de eventos: 4,4% Clopidogrel más aspirina; 5,3% placebo más aspirina). En pacientes que permanecieron en terapia dentro de los cinco días de la cirugía de injerto de bypass, el porcentaje de eventos fue de 9,6% para Clopidogrel más aspirina y 6,3% para placebo más aspirina.

Neutropenia/agranulocitosis:

Ticlopidina, una droga químicamente similar a Clopidogrel, está asociada a un 0,8% de neutropenia severa (menos de 450 neutrófilos/ μ l). En el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina, se observó neutropenia severa en seis pacientes, cuatro de Clopidogrel y dos de aspirina. Dos de los 9.599 pacientes que recibieron Clopidogrel y ninguno de los 9.586 pacientes que recibieron aspirina tuvo recuento de neutrófilos de cero. Uno de los cuatro pacientes de Clopidogrel en este estudio recibía quimioterapia citotóxica, y otro se recuperó y regresó a la prueba después de interrumpir temporariamente el tratamiento con Clopidogrel. En el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina o placebo más aspirina, los números de pacientes con trombocitopenia (19 para Clopidogrel más aspirina vs. 24 para placebo más aspirina) o neutropenia (3 vs. 3) fueron similares.

Si bien el riesgo de mielotoxicidad con Clopidogrel parece bastante bajo, esta posibilidad debe ser considerada cuando un paciente que recibe Clopidogrel presenta fiebre u otros signos de infección.

Gastrointestinal:

En general, la incidencia de eventos gastrointestinales (p. ej, dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación) en pacientes que recibieron Clopidogrel fue de 27,1% comparado con 29,8% en los pacientes que recibieron aspirina. La incidencia de estos eventos gastrointestinales para pacientes que recibieron Clopidogrel más



LABORATORIOS RICHT S.A.
 HORACIO R. LANCELLOTTI
 FARMACUTICO - M.N. 10.264
 DIRECTOR TECNICO
 DNI 11.203.539

aspirina fue de 11,7% comparado con 12,5% para pacientes que recibieron placebo más aspirina.

La incidencia de úlceras pépticas, gástricas o duodenales fue de 0,7% para Clopidogrel y 1,2% para aspirina. La incidencia de úlceras pépticas, gástricas o duodenales fue de 0,4% para Clopidogrel más aspirina y 0,3% para placebo más aspirina.

Se reportaron casos de diarrea en 4,5% de los pacientes del grupo Clopidogrel comparado con 3,4% en el grupo aspirina. Sin embargo, estas fueron raramente severas (Clopidogrel = 0,2% y aspirina = 0,1%). La incidencia de diarrea para pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina fue de 2,1% comparado con 2,2% para los que recibieron placebo más aspirina.

La incidencia de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales fue de 3,2% para Clopidogrel y 4,0% para aspirina. La incidencia de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales fue de 0,9% para Clopidogrel más aspirina comparado con 0,8% para placebo más aspirina.

Rash y otros trastornos cutáneos:

La incidencia de trastornos cutáneos y asociados en pacientes que recibieron Clopidogrel fue de 15,8% (0,7% serios); el porcentaje correspondiente en los pacientes con aspirina fue de 13,1% (0,5% serios). La incidencia de rash u otros trastornos cutáneos en pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina fue de 4,0% comparado con 3,5% para los que recibieron placebo más aspirina.

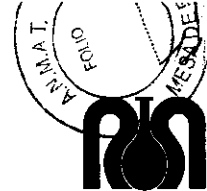
La incidencia general de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas cutáneas y otros trastornos asociados fue de 1,5% para Clopidogrel y 0,8% para aspirina. La incidencia de pacientes que se retiraron debido a reacciones adversas cutáneas y otros trastornos asociados fue de 0,7% para Clopidogrel más aspirina comparado con 0,3% para placebo más aspirina.

La duración media de las terapias fue de 20 meses, con un máximo de 3 años.

Eventos adversos que ocurrieron en > 2,5% de los pacientes con Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina, independientemente de la relación con Clopidogrel:

- *Cuerpo en general: dolor de pecho, lesión accidental, síntomas gripales, dolor, fatiga.*
- *Sistema cardiovascular: edema, hipertensión.*
- *Sistema nervioso central y periférico: cefaleas, mareos.*
- *Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas.*
- *Trastornos metabólicos y nutricionales: hipercolesterolemia.*
- *Sistema músculo esquelético: artralgia, dolor de espalda.*
- *Sistema hematopoyético: púrpura/contusiones, epistaxis.*
- *Trastornos psiquiátricos: depresión.*
- *Sistema respiratorio: infección del tracto respiratorio superior, disnea, rinitis, bronquitis, tos.*
- *Piel y anexos: rash, prurito.*

LABORATORIOS RICHEL S.A.
 HORACIO S. LANCELLOTTI
 FARMACÉUTICO M.N. 10.284
 DIRECTOR TÉCNICO
 B.N.I. 1.203.538



- *Sistema urinario: infección del tracto urinario.*

Eventos adversos ocurridos en > 2% de los pacientes que recibieron Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel más aspirina o placebo más aspirina, independientemente de la relación con Clopidogrel:

- *Cuerpo en general: dolor en el pecho.*
- *Sistema nervioso central y periférico: cefalea, mareos.*
- *Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, diarrea.*

Eventos adversos ocurridos en 1% a 2,5% de los pacientes que recibieron Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina independientemente de la relación con Clopidogrel:

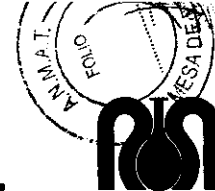
- *Sistema nervioso autónomo: síncope, palpitaciones.*
- *Cuerpo en general: astenia, fiebre, hernia.*
- *Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca.*
- *Sistema nervioso central y periférico: calambres en los miembros inferiores, hipoestesia, neuralgia, parestesia, vértigo.*
- *Sistema gastrointestinal: constipación, vómitos.*
- *Ritmo cardíaco: fibrilación auricular.*
- *Sistema biliar e hígado: aumento de las enzimas hepáticas.*
- *Metabolismo y nutrición: gota, hiperuricemia, aumento del nitrógeno no proteico (NNP).*
- *Sistema músculo esquelético: artritis, artrosis.*
- *Sistema hematopoyético: hemorragia gastrointestinal, hematoma, disminución plaquetaria.*
- *Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio.*
- *Trastornos de los glóbulos rojos: anemia.*
- *Sistema respiratorio: neumonía, sinusitis.*
- *Piel y anexos: eczema, ulceración cutánea.*
- *Sistema urinario: cistitis.*
- *Trastornos de la visión: cataratas, conjuntivitis.*

Otros eventos adversos potencialmente serios que podrían ser de interés clínico pero fueron raramente reportados (< 1%) en los estudios de pacientes que recibieron Clopidogrel o Clopidogrel más aspirina, independientemente de su relación con Clopidogrel:

En general, la incidencia de estos eventos fue similar a la de los pacientes que recibieron aspirina o placebo más aspirina:

- *Cuerpo en general: reacción alérgica, necrosis isquémica.*
- *Sistema cardiovascular: edema generalizado.*
- *Sistema gastrointestinal: úlcera gástrica perforada, gastritis hemorrágica, úlcera gastrointestinal superior hemorrágica.*
- *Sistema biliar e hígado: bilirrubinemia, hepatitis infecciosa, hígado graso.*

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - M.N. 19.384
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 11.200.898



- *Sistema hematopoyético: hemartrosis, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia de herida quirúrgica, hemorragia ocular, hemorragia pulmonar, púrpura alérgica, trombocitopenia.*
- *Trastornos de los glóbulos rojos: anemia aplásica, anemia hipocrómica.*
- *Aparato reproductor femenino: menorragia.*
- *Sistema respiratorio: hemotórax.*
- *Piel y anexos: erupción bullosa, rash eritematoso, rash maculopapular, urticaria.*
- *Sistema urinario: función renal anormal, insuficiencia renal aguda.*
- *Sistema reticuloendotelial y glóbulos blancos: agranulocitosis, granulocitopenia, leucemia, leucopenia, disminución de neutrófilos.*

SOBREDOSIFICACIÓN:

“Ante la eventualidad de una posible sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Optativamente, otros Centros de Intoxicación.”

No existe un antídoto conocido de Clopidogrel. En caso de ser necesaria una rápida corrección del tiempo de sangría, puede ser adecuada una transfusión de plaquetas.

Se informó de un caso de sobredosificación voluntaria: una mujer ingirió una dosis de 1.050 mg de Clopidogrel no registrando eventos adversos. No requirió tratamiento especial y la paciente se recuperó sin secuelas.

No se informaron eventos adversos luego de la administración oral de 600 mg en dosis única, a voluntarios sanos. El tiempo de sangría se multiplicó por 1,7, similar al valor observado con dosis terapéuticas (75 mg/día).

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 15; 30 y 60 comprimidos recubiertos, y envases para Uso Hospitalario Exclusivo conteniendo 100; 500 y 1.000 comprimidos recubiertos.

Condiciones de almacenamiento:

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL

MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 54077

LABORATORIOS RICHEL S.A.

TERRERO 1251/53-59 – CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

DIRECTOR TÉCNICO: HORACIO R. LANCELLOTTI – FARMACÉUTICO

Fecha de última revisión.../.../...

LABORATORIOS RICHEL S.A.
HORACIO R. LANCELLOTTI
FARMACÉUTICO - MIN. 10.284
DIRECTOR TÉCNICO
DNI 17.203.539