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

DISPOSICIÓN N° 7131

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015197-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SAVANT PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL SAVANT PHARM / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg, aprobada por Certificado Nº 54.787.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 51 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLOPIDOGREL SAVANT PHARM / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg, aprobada por Certificado Nº 54.787 y Disposición Nº 6481/08, propiedad de la firma SAVANT PHARM S.A., cuyos textos constan de fojas 21 a 50.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6481/08 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 30, 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 Nº 54.787 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015197-10-8

DISPOSICIÓN Nº 7131

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

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7...1...3...1. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.787 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SAVANT PHARM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6481/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010816-08-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición Nº 6481/08.-	Prospectos de fs. 21 a 50, corresponde desglosar de fs. 21 a 30.-

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

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SAVANT PHARM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.787 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 17.OCT.2011 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-015197-10-8

DISPOSICIÓN Nº 7131

nc

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

21

8. PROYECTO DE PROSPECTO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLOPIDOGREL SAVANT PHARM

CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos 75 mg

Venta bajo receta **Industria Argentina**

Fórmula cuali-cuantitativa:

Comprimidos recubiertos 75 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel..... 75 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 94 mg; lactosa 112,13 mg; croscarmelosa sódica 18 mg; dióxido de silicio coloidal 15 mg; estearato de magnesio 3 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,40 mg; dióxido de titanio 2,28 mg; talco 1,14 mg; polietilenglicol 0,90 mg; óxido de hierro rojo 0,12 mg.

Acción terapéutica:

Antitrombótico. Antiplaquetario.

Indicaciones:

CLOPIDOGREL SAVANT PHARM está indicado para la reducción de eventos ateroescleróticos como los siguientes:

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

Para pacientes con una historia de infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, se ha demostrado que CLOPIDOGREL SAVANT PHARM reduce la tasa de eventos combinados de un nuevo ACV isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

. *Síndrome coronario agudo*

Para pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin onda Q), incluyendo pacientes que deben ser controlados medicamente y aquellos que deben ser controlados con intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o CABG, se ha demostrado que CLOPIDOGREL SAVANT PHARM disminuye la tasa de eventos combinados de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa de eventos combinadas de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.

Características farmacológicas y propiedades:

Mecanismo de acción

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que una variedad de drogas que inhiben la función plaquetaria disminuyen los eventos mórbidos en personas

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

con afección cardiovascular aterosclerótica, evidenciada por ACV isquémica o ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio o necesidad de bypass o angioplastía. Esto indica que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de estos eventos y que, al inhibirlas, se puede reducir la tasa de eventos.

Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas por el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a un ritmo relacionado con el recambio de plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por agonistas diferentes a ADP son también inhibidos al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Propiedades farmacocinéticas:

Clopidogrel inhibe una forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario y la subsiguiente activación, medida por ADP, del complejo glicoprotéico GPIIb/IIIa, inhibiendo de ese modo la agregación plaquetaria. Es necesaria la biotransformación de clopidogrel para producir la inhibición de la agregación plaquetaria, pero no se ha aislado un metabolito activo responsable de la actividad de la droga. Clopidogrel inhibe además la agregación plaquetaria inducción por otros antagonistas además de ADP al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. Clopidogrel no inhibe la actividad de la fosdiesterasa.

Clopidogrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. En consecuencia las plaquetas expuestas a clopidogrel quedan afectadas por lo de los restos de vida.

Dos horas después de una dosis oral única de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se puede observar una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria. Las dosis repetidas de 75 mg de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM por día inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP al primer día y la inhibición alcanza un nivel estable entre el 3 y el día 7. En condiciones estables el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM por día estuvo entre el 40% y el 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría gradualmente retornan a los valores basales una vez interrumpido el tratamiento, comúnmente en alrededor de 5 días.

Farmacocinética y Metabolismo:

Después de dosis orales repetidas de 75 mg de clopidogrel (base), las concentraciones en plasma del compuesto originario, que no tiene efecto inhibitorio sobre las plaquetas, son muy bajas y por lo general están por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/l) pasadas más de 2 horas de la administración de la dosis. Clopidogrel es ampliamente metabolizado por el hígado. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, que tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria. Representa alrededor del 85% de los compuestos circulantes en el plasma relacionados con la droga C^{14} en humanos, aproximadamente el 50%

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en los 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. La unión covalente a las plaquetas representó el 2% de la radioactividad con una vida media de 11 días.

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

Absorción y Distribución: clopidogrel es rápidamente absorbido después de la administración oral de dosis repetida de 75 mg de clopidogrel (base), con niveles pico en plasma (=3 mg/l) del principal metabolito circulante obtenido aproximadamente una hora después de la dosificación. La farmacocinética del principal metabolito circulante es lineal (concentraciones en plasma incrementadas en proporción a la dosis) dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de clopidogrel. La absorción es como mínimo de 50% en base a la excreción urinaria de metabolitos relacionados con clopidogrel.

Clopidogrel y su principal metabolito circulante se unen in vitro en forma reversible a las proteínas del plasma humano (98% y 94% respectivamente). La unión in vitro es no saturable hasta una concentración de 100 ug/ml.

Metabolismo y eliminación: tanto in vitro como in vivo, clopidogrel se hidroliza rápidamente en su derivado ácido carboxílico. En el plasma y en la orina también se observa el glucurónido del derivado ácido carboxílico.

El pobre estatus metabolizador de CYP2C19 está asociado con la disminución de respuesta a Clopidogrel. El régimen de óptima dosis para metabolizadores pobres aún no se ha determinado.

Clopidogrel no debe ser recomendado durante los primeros 7 días posteriores a accidente cerebrovascular isquémico severo.

Farmacogenética: Basándose en los datos de la literatura, los pacientes con función genéticamente reducida de CYP2C19 tienen menor exposición sistémica al metabolito activo de Clopidogrel y respuestas antiplaquetarias disminuidas, y generalmente muestran mas altos rangos de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que pacientes con función normal de CYP2C19.

Aunque la evidencia de la inhibición de CYP2C19 varía según la clase de los inhibidores de la bomba de protones, estudios clinicos sugieren una interacción entre Clopidogrel y, posiblemente, todos los miembros de esta clase. Por lo tanto, el uso concomitante de inhibidores de bomba de protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No hay evidencia que otros medicamentos que reducen el acido estomacal, tales como bloqueadores de H2 o antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria de Clopidogrel.

Cristian Del Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Clopidogrel es extensivamente metabolizado en el hígado, In Vitro e In Vivo, Clopidogrel se metaboliza de acuerdo a dos vías metabólicas principales: Una mediada por esterasas y conduciendo a la hidrólisis en su derivado de acido carboxílico inactivo (85% de metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. Clopidogrel es primeramente metabolizado a un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El subsecuente metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel deriva en el metabolito activo, un tiol derivativo de Clopidogrel, In vitro, esta vía metabólica es mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo Tiol, el cual ha sido aislado In vitro, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos: las concentraciones en plasma del principal metabolito circulante son significantemente más elevadas en ancianos (≥70 años) en comparación con los voluntarios sanos jóvenes, pero estos niveles más elevados en plasma no estuvieron asociados con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No es necesario un ajuste de la dosificación para los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: después de dosis repetidas de 75 mg de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM por día, los niveles por plasma del principal metabolito circulante fueron inferiores en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) en comparación con sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. 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 SAVANT PHARM por día. No es necesario un ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo: no se observó una diferencia significativa en los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante entre hombres y mujeres. En un pequeño estudio que compara hombres y mujeres, se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. *Raza:* no se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debida a la raza.

Posología y Administración:

· *IM Reciente, Accidente cerebrovascular reciente o Enfermedad Arterial Periférica establecida.*

La dosis diaria recomendada es 75 mg, una vez al día.

· *Síndrome coronario agudo*

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Para pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin onda Q), CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se debe iniciar con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día. La aspirina (75 mg-325 mg una vez al día) se debe iniciar y continuar en combinación con CLOPIDOGREL SAVANT PHARM.
CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se puede administrar con o sin alimentos.
No es necesario regular la posología en pacientes de edad avanzada o pacientes con enfermedad renal. (Ver *Farmacología clínica: Poblaciones especiales.*)

Contraindicaciones:
El uso de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM esta contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente del producto.
- Sangrado patológico activo, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Advertencias:
Debido al riesgo de sangrado y efectos hematológicos indeseables, la realización de hemogramas y/u otros estudios apropiados debe ser prontamente considerada cuando síntomas sospechosos aparezcan durante el curso del tratamiento (ver Reacciones adversas).
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT); en raras oportunidades se han reportado casos de PTT después de utilizar CLOPIDOGREL SAVANT PHARM, algunas veces tras una corta exposición (<2 semanas. PTT es un estado serio que requiere inmediato tratamiento. Se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos [glóbulos rojos fragmentados] observada en frotis periférico), hallazgos neurológicos, disfunción renal y fiebre. No se observó PTT durante los ensayos clínicos con clopidogrel, que incluyeran más de 17.500 pacientes tratados con clopidogrel. No obstante, en la experiencia post-marketing en todo el mundo se han recibido informes de un porcentaje de alrededor de cuatro casos por millón de pacientes expuestos o alrededor de 11 casos por millón de pacientes por año. Se cree que el porcentaje de fondo es alrededor de cuatro casos por millón de personas por año.
La inhibición de la agregación plaquetaria por Clopidogrel se debe enteramente a un metabolito activo.
Clopidogrel es metabolizado a este metabolito activo por CYP2C19. Este metabolismo puede verse afectado por variaciones genéticas en CYP2C19 Y por medicaciones concomitantes que interfieren con CYP2C19. Evite el uso de Clopidogrel en pacientes con deterioro de la función CYP2C19 debido a la variación genética conocida o por fármacos que inhiben la actividad de CYP2C19.
Variaciones genéticas: Pacientes con función CYP2C19 genéticamente reducida han disminuido las respuestas antiplaquetarias y generalmente presentan mayores riesgos de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con la función normal de CYP2C19.

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Precauciones:

Generales

Al igual que con otros agentes antiplaquetarios, CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se debe usar con cautela en pacientes que pueden correr riesgo de un incremento del sangrado por traumas, cirugía u otras condiciones patológicas. Si un paciente se debe someter a una cirugía programada y no es deseable un efecto antiplaquetario, es necesario que CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se interrumpa 5 días antes de la cirugía.

Hemorragia GI: CLOPIDOGREL SAVANT PHARM prolonga el tiempo de sangría. CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se debe utilizar con precaución en pacientes que tienen lesiones con propensión a sangrar (tales como úlceras). Las drogas que podrían inducir tales lesiones (como aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroides [AINES] se deben utilizar con precaución en pacientes que estén tomando CLOPIDOGREL SAVANT PHARM.

Utilización en Pacientes con disfunción hepática: es limitada la experiencia en pacientes con afección hepática severa, quienes pueden tener diálisis hemorrágica. CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se debe utilizar con precaución en esta población.

Información para los pacientes:

Se debe advertir a los pacientes que puedan llevar más tiempo del habitual detener una hemorragia cuando toman CLOPIDOGREL SAVANT PHARM, y que deben informar a su médico sobre cualquier pérdida de sangre fuera de lo habitual. Los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando CLOPIDOGREL SAVANT PHARM antes de programar una cirugía y de tomar alguna nueva droga.

Interacciones con otros medicamentos:

El estudio de las interacciones medicamentosas específicas mostró los siguientes resultados:

Aspirina: la aspirina no modificó la inhibición medida por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP. La administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces al día durante un día no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por CLOPIDOGREL SAVANT PHARM. CLOPIDOGREL SAVANT PHARM potenció el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. CLOPIDOGREL SAVANT PHARM y aspirina se han administrado juntos hasta un año. Como una interacción farmacodinámica entre CLOPIDOGREL SAVANT PHARM y aspirina es posible, el uso concomitante de ambos debe realizarse con precaución.

Heparina: es un estudio con voluntarios sanos con CLOPIDOGREL SAVANT PHARM no se requirió modificar la dosis de heparina, tampoco se vio alterado el efecto de la heparina sobre la coagulación. La coadministración de la heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por CLOPIDOGREL SAVANT PHARM. Con una interacción

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

farmacodinámica entre CLOPIDOGREL SAVANT PHARM y heparina es posible, el uso concomitantes de ambas deben realizarse con precaución.

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINES): en voluntarios sanos que recibían naproxeno la administración concomitante de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se asocio con una mayor pérdida oculta de sangre gastrointestinal. Se deben coadministrar con precaución AINES y CLOPIDOGREL SAVANT PHARM.

Warfarina: no se ha establecido la seguridad de la coadministración de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM con warfarina. En consecuencia debe realizarse con precaución la administración concomitante de estos dos agentes. (Ver Precauciones-generales).

Otros tratamientos concomitantes: no se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativa cuando CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se coadministró con atenolol, nifedipina o ambos atenolol y nifedipina. La actividad farmacodinámica de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM tampoco estuvo influenciada en forma significativa por la coadministración de fenobarbital cimetidina o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por coadministración del CLOPIDOGREL SAVANT PHARM.

A altas concentraciones in vitro clopidogrel inhibe el citocromo P450 (2C9). De acuerdo a ella CLOPIDOGREL SAVANT PHARM puede interferir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina, y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides, pero no hay datos con los cuales predecir la magnitud de estas interacciones. Se debe tener precaución cuando alguna de estas drogas se co-administren con CLOPIDOGREL SAVANT PHARM.

Inhibidores glicoproteína IIb/IIIa: como una interacción farmacodinámica entre CLOPIDOGREL SAVANT PHARM y los inhibidores glicoproteína IIb/IIIa es posible, el uso concomitantes de estos debe realizarse con precaución.

Además de los estudios precedentes sobre interacciones especificas, los pacientes ingresados o los estudios clínicos con CLOPIDOGREL SAVANT PHARM recibieron una variedad de medicaciones concomitantes incluidos, diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, antagonista cálcicos, agente que disminuyen el colesterol, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos (incluida la insulina), agentes antiepilépticos, tratamientos de reemplazo hormonal, heparinas (sin fraccionar y de bajo peso molecular [LMWH]) y antagonistas GPIIb/IIIa sin evidencias de interacciones adversas clínicamente significativas.

La co-administración de Clopidogrel con Omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones que es un inhibidor de CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de Clopidogrel si se administra concomitantemente o si se administra cada 12 horas. No hay evidencia que otros medicamentos que reducen el ácido estomacal, como la mayoría de los bloqueadores H2 (Excepto cimetidina, que es un inhibidor de CYP2C19) o antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria del Clopidogrel.

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Los fármacos que inhiben CYP2C19 incluyen Omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.
No fueron observadas interacciones farmacodinamicas clínicamente significantes cuando Clopidogrel fue co-administrado con atenolol, nifedipina, o ambos atenolol y nifedipina. Además la actividad farmacodinamica de Clopidogrel no fue influenciada significantemente por la co-administracion de fenobarbital, cimetidina o estrógeno.

Interacciones entre drogas/Resultados de análisis del laboratorio:
No se han descripto.

Carcinogénesis, mutagénesis trastornos de fertilidad:
No hubo evidencias de tumorogenicidad cuando Clopidogrel se administró durante 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas en dosis de hasta 77 mg/kg por día, lo que dio exposiciones en plasma >25 que la obtenida en humanos a la dosis diaria recomendada de 75 mg.
Clopidogrel no fue genotóxico en cuatro pruebas in vitro (test de Ames, test de reparación de ADN en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hámster chinos, y análisis de metafases de cromosomas de linfocitos humanos) y una prueba in vivo (test de micronúcleos por vía oral en ratones).
Se observó que clopidogrel no tiene efectos sobre la fertilidad de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 400 mg/kg por día (52 veces la dosis recomendada en humanos en mg/m^2).

Embarazo:

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría B. Los estudios sobre reproducción realizados en ratas y conejos con dosis de hasta 500 y 300 mg/kg/día (respectivamente 65 y 78 veces la dosis diaria recomendada en humanos mg/m^2) no evidenciaron la disminución de la fertilidad ni fototoxicidad debidas a clopidogrel. Sin embargo no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen las repuestas en los humanos CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se debe utilizar durante el embarazo solo si es estrictamente necesario.

Lactancia:
Los estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos no se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, tomando en cuenta la importancia de la misma para la madre que amamanta.

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

La seguridad de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM se ha evaluado en mas de de 17.500 pacientes, en los que se incluyeron más de 9.000 pacientes tratados en 1 año o más.

Experiencia pos-marketing:

Trastornos cutáneos: rash maculopapular o eritematoso, urticaria, prurito.
Muy raramente: angioedema erupción bullosa (eritema multiforme).
Trastornos músculo-esqueléticos: muy raramente artralgia, artritis.
Trastornos de colágeno: muy raramente vasculitis.
Trastornos neurológicos: muy raramente confusión, alucinaciones, trastornos del gusto.
Trastornos gastrointestinales: muy raramente colitis (incluye colitis ulcerativa o linfocitaria).
Trastornos hepáticos y biliares: muy raramente anormalidades en los tests de función hepática, hepatitis.
Trastornos respiratorios: muy raramente broncoespasmos.
Trastornos hematológicos: muy raramente sangrado severo, principalmente cutáneo, músculo-esquelético, ocular (conjuntival, ocular, retiniano), sangrado en el tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y hemorragia en las heridas quirúrgicas; casos de sangrado fatal especialmente intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal).
Muy raramente agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). No de han observado casos de PTT en estudios clínicos que involucraron a mas de 11.300 pacientes (incluyendo a más de 7.000 pacientes tratados por un año o más).
Trastornos urinarios: muy raramente glomerulopatía, niveles anormales de creatinina.
Trastornos alérgicos: muy raramente reacciones anafilácticas, fiebre.
Los siguientes eventos fueron reportados de forma espontánea durante la experiencia mundial post-marketing: fiebre, muy raros casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, broncoespasmos y reacciones anafilácticas, se han reportado durante la experiencia post-marketing casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Sobredosis

No se informaron eventos adversos después de la administración oral única de 600 mg (equivalentes a 8 comprimidos estándar de 75 mg) de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM en voluntarios sanos. El tiempo de sangría se prolongó por un factor de 1,7, similar al típicamente observado con la dosis terapéutica de 75 mg de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM por día.

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado

Una única dosis oral con clopidogrel de 1500 ó 2000 mg/kg fue letal para ratones y ratas y la dosis letal para monos fue 300 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos (en monos), postración, dificultad respiratoria, y hemorragia gastrointestinal en todas las especies. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez
Tel.: (011) 4962 6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas
Tel.: (011) 4654 6648
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)
Tel.: (011) 4961 8447

Recomendaciones sobre Tratamientos Específicos:
Desde el punto de vista biológico, en caso de ser necesaria una reversión rápida de los efectos farmacológicos de CLOPIDOGREL SAVANT PHARM, puede ser adecuada la transfusión de plaquetas.

Conservación
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30ºC, lejos de la luz directa y el calor.

Presentación:
Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 500, 1000 y 1500 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de **Uso Hospitalario Exclusivo**.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado por **SAVANT PHARM** S.A.
Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB
Director Técnico: Mauro G. Bono, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:
Revisión:
Lote: **Vencimiento:**

Cristian Dal Poggetto
Director Tecnico

Daniel Santos
Apoderado