



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-73407321-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-73407321-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEFAZAN – NEFAZAN 300 / CLOPIDOGREL BISULFATO Forma farmacéutica y concentración: NEFAZAN: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL BISULFATO (equivalente a Clopidogrel base 75,00 mg) 97,88 mg; NEFAZAN 300: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL BISULFATO (equivalente a Clopidogrel base 300 mg) 391,50 mg; aprobada por Certificado N° 49.624.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NEFAZAN – NEFAZAN 300 / CLOPIDOGREL BISULFATO Forma farmacéutica y concentración: NEFAZAN: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL BISULFATO (equivalente a Clopidogrel base 75,00 mg) 97,88 mg; NEFAZAN 300: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLOPIDOGREL BISULFATO (equivalente a Clopidogrel base 300 mg) 391,50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82023529-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-82023978-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.624, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-73407321-APN-DGA#ANMAT

Jfs



PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos

**NEFAZAN
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto de NEFAZAN contiene: Clopidogrel bisulfato (equivalente a Clopidogrel base 75,0 mg) 97,88 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 45,339 mg; lactosa anhidra 88,291 mg; crospovidona 2,50 mg; dióxido de silicio coloidal 1,20 mg; estearil fumarato de sodio 4,80 mg; Opadry II 32K150002 Red 12 mg (hidroxipropilmetilcelulosa 4,68 mg, triacetina 0,96 mg, lactosa monohidrato 3,36 mg, dióxido de titanio 1,79 mg, FD&C rojo 40 (CI 16035) 0,72 mg; FD&C amarillo 5 (CI 19140) 0,4416 mg, FD&C azul 2 (CI 73015) 0,048 mg).

Cada comprimido recubierto de NEFAZAN 300 contiene: Clopidogrel bisulfato (equivalente a 300 mg de Clopidogrel base) 391,50 mg.

Excipientes: cellactosa 341,05 mg, estearil fumarato de sodio 11,25 mg, polietilenglicol 6000 30,00 mg, croscarmelosa sódica 16,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 16,40 mg, trietilcitrate 6,26 mg, óxido de titanio 2,66 mg, óxido de hierro rojo 1,46 mg, talco 2,50 mg.

Este medicamento es libre de gluten.

Acción Terapéutica

Antitrombótico, antiplaquetario.
Código ATC: B01AC04.

Indicaciones

Prevención de eventos aterotrombóticos

- NEFAZAN está indicado en:
 - Pacientes adultos que sufren un infarto de miocardio (desde unos pocos días luego del evento hasta menos de 35 días), accidente cerebrovascular isquémico (desde los 7 días hasta menos de 6 meses) o tienen arteriopatía periférica establecida.
 - Pacientes adultos que sufren síndrome coronario agudo:
 - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos pacientes sometidos a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
 - Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes que reciben tratamiento médico y son elegibles para terapia trombolítica.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en la fibrilación auricular

- En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo de eventos vasculares, que no son adecuados para recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que tienen un riesgo bajo de hemorragias, NEFAZAN está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluidos los accidentes cerebrovasculares.


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Clopidogrel es un profármaco, y uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. El clopidogrel debe metabolizarse por las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la fijación de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la posterior activación mediada por la ADP del complejo de glucoproteínas GPIIb/IIIa, por lo que inhibe 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 un índice consistente con el recambio plaquetario. La agregación plaquetaria inducida por agonistas distintos de la ADP también se ve inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria causada por la ADP liberada.

Debido a que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a la inhibición por parte de otros productos medicinales, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

Las dosis repetidas de 75 mg por día produjeron una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por la ADP desde el primer día; esto aumentó progresivamente y alcanzó un estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En estado estacionario, el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg por día estuvo entre el 40% y el 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia volvieron gradualmente a los valores basales, en general dentro de los 5 días posteriores a la discontinuación del tratamiento.

Farmacocinética

Absorción:

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg al día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos máximos de clopidogrel sin modificaciones (aproximadamente 2,2 - 2,5 ng/ml después de una dosis oral única de 75 mg) se produjo alrededor de 45 minutos después de la dosis. La absorción es de al menos el 50%, sobre la base de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución:

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen en forma reversible in vitro a las proteínas del plasma humano (98% y 94%, respectivamente). La unión no es saturable in vitro con un amplio rango de concentraciones.

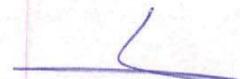
Metabolismo:

Clopidogrel es mayormente metabolizado por el hígado. In vitro e in vivo, clopidogrel se metaboliza por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que produce la hidrólisis en su derivado inactivo de ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. En primer lugar, el clopidogrel se metaboliza a un metabolito intermedio: 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel produce la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. In vitro, esta vía metabólica está mediada por el CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo del tiol ha sido aislado in vitro, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios, y así inhiben la agregación plaquetaria.

La C_{máx} del metabolito activo es dos veces más alta después de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel como después de cuatro días con una dosis de mantenimiento de 75 mg. La C_{máx} se produce aproximadamente 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación:

Después de una dosis oral de clopidogrel radiomarcado con 14C en el ser humano, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y alrededor del 46% en las heces durante el intervalo de 120 horas después de la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, la vida media del clopidogrel fue de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) fue de 8 horas después de la administración de dosis única y repetida.


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
Página 33 de 174



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Farmacogenética

El CYP2C19 participa de la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiplaquetarios del metabolito activo del clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria ex vivo, difieren según el genotipo del CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayor parte de los alelos de función reducida en las personas caucásicas (85%) y asiáticas (99%) con un metabolismo deficiente. Otros alelos asociados con un metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con un estado de metabolizador deficiente tendrá dos alelos con pérdida de función, según se definió anteriormente. Las frecuencias publicadas de metabolizadores deficientes genotipo CYP2C19 son de alrededor del 2% en caucásicos, 4% en raza negra y 14% en chinos. Se dispone de pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado en 40 sujetos sanos, 10 en cada uno de los 4 grupos de metabolizadores según el CYP2C19 (ultrarrápidos, extensivos, intermedios y deficientes), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias usando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno durante 5 días en total (estado estacionario). No se observaron diferencias sustanciales en la exposición del metabolito activo ni en la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) entre los metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermedios. En los metabolizadores deficientes, la exposición del metabolito activo disminuyó un 63 - 71% en comparación con los metabolizadores extensivos. Después de un régimen posológico de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias disminuyeron en los metabolizadores deficientes con una media de la IAP (5 µM ADP) del 24% (24 horas) y del 37% (día 5) en comparación con una IAP del 39% (24 horas) y del 58% (día 5) en los metabolizadores extensivos y del 37% (24 horas) y del 60% (día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores deficientes recibieron un régimen de 600 mg/150 mg, la exposición del metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, la IAP fue del 32% (24 horas) y del 61% (día 5), las cuales fueron mayores que en los metabolizadores deficientes tratados con el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos metabolizadores CYP2C19 que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg. Los resultados de los estudios clínicos no han establecido un adecuado régimen de dosis para esta población de pacientes. Consistentemente con estos resultados, un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado estacionario, mostró que la exposición al metabolito activo se redujo un 28 % para los metabolizadores intermedios, y un 72 % para metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5 µ M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9 % y el 21,4 %, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos.

No se ha evaluado la influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos de los pacientes tratados con clopidogrel en ensayos prospectivos, randomizados y controlados. Sin embargo, hubo una cantidad de análisis retrospectivos para evaluar este efecto en los pacientes tratados con clopidogrel para quienes se presentan resultados de la genotipificación. Aunque, ninguno de estos análisis tuvo un tamaño adecuado para detectar diferencias de los resultados en los metabolizadores deficientes.

Características en grupos especiales de pacientes

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel en estas poblaciones especiales.

Ancianos

Al compararse las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante entre voluntarios sanos jóvenes y ancianos, estas fueron significativamente más elevadas en los gerontes, pero sin significancia clínica en cuanto a la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. Por lo tanto, no se requiere un ajuste posológico en esta población particular.

Deterioro de la función renal

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día en sujetos con nefropatía grave (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la ADP fue menor (25%) que la observada en sujetos sanos; sin embargo, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APODERADA



Laboratorio
ELEA
PHOENIX

**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

observada en sujetos sanos que recibían 75 mg de clopidogrel al día. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

Deterioro de la función hepática

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día durante 10 días en pacientes con deterioro grave de la función hepática, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por la ADP fue similar a la observada en los sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de hemorragia también fue similar en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de alelos CYP2C19 que resultan en el metabolismo de CYP2C19 intermedio y deficiente difiere según la raza/origen étnico. En base a la bibliografía, se dispone de datos limitados en poblaciones asiáticas para evaluar la implicancia clínica de la genotipificación de este CYP en los eventos de resultados clínicos.

Posología y modo de administración:

NEFAZAN se debe administrar en dosis diaria única de 75 mg. Puede administrarse con o sin alimentos. NEFAZAN 300 está diseñado para usarse como dosis de carga en pacientes que sufren síndrome coronario agudo:

• **Pacientes adultos y de edad avanzada**

- *Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):* el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día (con AAS 75 mg - 325 mg diarios). Dado que se asoció el uso de dosis más altas de AAS con un mayor riesgo de hemorragias, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. No se ha establecido formalmente la duración óptima del tratamiento. Los datos de ensayos clínicos respaldan el uso durante un máximo de 12 meses, y el beneficio máximo se observó a los 3 meses.

- *Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:* se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Para los pacientes mayores de 75 años, se debe iniciar el tratamiento con clopidogrel sin una dosis de carga. El tratamiento combinado debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas y debe continuar durante al menos 4 semanas. No se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más allá de las 4 semanas en este contexto.

- *Pacientes con fibrilación auricular:* se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg. El AAS (75 - 100 mg diarios) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel.

Si se omite una dosis:

- Dentro de las 12 horas después del horario habitual programado: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y luego tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado.

- Por más de 12 horas: el paciente debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado y no debe duplicar la dosis.

• **Población pediátrica**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años.

• **Deterioro de la función renal**

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro de la función renal.

• **Deterioro de la función hepática**

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro moderado de la función hepática quienes podrían tener diátesis hemorrágica.

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.
- Deterioro grave de la función hepática.
- Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Advertencias y precauciones

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragias y reacciones adversas hematológicas, se debe considerar hacer un hemograma y/u otras pruebas adecuadas inmediatamente si aparecen síntomas indicativos de hemorragia durante el transcurso del tratamiento. Al igual que con otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe usarse con precaución en pacientes que podrían estar en riesgo de aumento de hemorragias a partir de un traumatismo, una cirugía u otras condiciones patológicas y en pacientes tratados con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la Cox-2, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Se debe realizar un cuidadoso seguimiento a los pacientes para detectar cualquier signo de hemorragia, incluso hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos invasivos o una cirugía cardíaca. No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de la hemorragia.

Si un paciente debe someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario en forma temporal, se debe discontinuar clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deben informar a los médicos y dentistas que están tomando clopidogrel antes de planificar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otro producto medicinal nuevo. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y debe usarse con precaución en los pacientes que tienen lesiones propensas a sangrar (especialmente lesiones gastrointestinales e intraoculares).

Se debe informar a los pacientes que cuando toman clopidogrel (solo o en combinación con AAS), detener una hemorragia puede tomar más tiempo que el habitual, y que deben notificar a su médico cualquier hemorragia no habitual (ya sea por el sitio o la duración de la hemorragia).

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en forma muy poco frecuente después del uso de clopidogrel, a veces después de una exposición breve. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada a hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere un tratamiento inmediato, incluida la plasmaféresis.

Hemofilia adquirida

Se han reportado casos de hemofilia adquirida luego del uso de clopidogrel. En los casos confirmados de una prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) con o sin hemorragia, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben recibir asistencia y tratamiento especializado y se debe discontinuar el tratamiento con clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

Debido a la falta de datos, no es posible recomendar clopidogrel durante los 7 días posteriores a un accidente cerebrovascular isquémico.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: en los pacientes con un metabolismo deficiente de CYP2C19, el clopidogrel en las dosis recomendadas forma menos del metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria. Se dispone de pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Dado que el clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se prevé que el uso de productos medicinales que inhiban la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del fármaco del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. A modo de precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Sustratos del CYP2C8

Se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8.

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a las tienopiridinas (tales como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) ya que se ha reportado actividad cruzada entre tienopiridinas. Las tienopiridinas pueden provocar reacciones alérgicas de moderadas a graves como erupción, angioedema o reacciones cruzadas hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan experimentado anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden presentar un mayor riesgo de experimentar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda monitorear los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a las tienopiridinas.

Deterioro de la función renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con deterioro de la función renal. Por lo tanto, el clopidogrel debe usarse con precaución en esos pacientes.

Deterioro de la función hepática

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro moderado de la función hepática que podrían tener diátesis hemorrágica. El clopidogrel debe usarse con precaución en esos pacientes.

Excipientes

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp-lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

Este producto medicinal contiene aceite de ricino hidrogenado, que podría causar malestar estomacal o diarrea.

Interacciones medicamentosas

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: Existe un mayor riesgo de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. Se debe realizar con precaución la administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia.

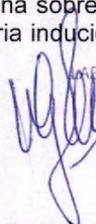
Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de las hemorragias. Si bien la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la S-warfarina ni la Razón Internacional Normalizada (RIN) en los pacientes que reciben warfarina a largo plazo, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes sobre la hemostasis.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel debe usarse con precaución en los pacientes que reciben inhibidores de la glucoproteína de la IIb/IIIa.

Ácido acetilsalicílico (AAS): el AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel potenció el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 1 día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de hemorragia inducido por la ingesta de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso concomitante. Sin embargo, el clopidogrel y el AAS se han administrado juntos durante un máximo de 1 año.

Heparina: en un estudio clínico hecho en sujetos sanos, el clopidogrel no requirió una modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no afectó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Es posible que se produzca

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


Dra. Veronica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APODERADA

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT



Laboratorio
ELEA
PHOENIX

**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y la heparina, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso concomitante.

Trombolíticos: se evaluó la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, agentes trombolíticos específicos o no de la fibrina, y heparinas en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragia clínicamente significativa fue similar a la observada cuando se coadministran agentes trombolíticos y heparina con AAS.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINES, actualmente no es claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINES. En consecuencia, los AINES, incluidos los inhibidores de la Cox-2, y el clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe ser llevada a cabo con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: dado que el clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se prevé que el uso de productos medicinales que inhiban la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del fármaco del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. A modo de precaución, se debe desalentar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Los productos medicinales que son potentes o moderados inhibidores del CYP2C19 incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): la administración diaria de 80 mg de omeprazol a la misma hora que el clopidogrel o con una diferencia de 12 horas entre la administración de ambos fármacos disminuyó la exposición del metabolito activo en un 45% (dosis de carga) y en un 40% (dosis de mantenimiento). La disminución estuvo asociada con una reducción del 39% (dosis de carga) y 21% (dosis de mantenimiento) de la inhibición de la agregación plaquetaria. Se prevé que el esomeprazol tenga una interacción similar con el clopidogrel.

Se han informado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética (PK) /farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares importantes en estudios de observación y clínicos. Como precaución, se debe desalentar el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se observaron reducciones menos pronunciadas de la exposición del metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron en un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Este hecho estuvo asociado con una reducción de la media de la inhibición de la agregación plaquetaria en un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que el clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros productos medicinales que reducen el ácido estomacal, como los bloqueadores de la H₂, o los antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.

Otros productos medicinales: se llevaron a cabo estudios clínicos con clopidogrel y concomitantemente otros productos medicinales para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró clopidogrel con atenolol, nifedipina, o ambos atenolol y nifedipina. Adicionalmente, la actividad farmacodinámica del clopidogrel no fue significativamente influenciada por la coadministración de fenobarbital o estrógeno.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el alcance de la absorción del clopidogrel.

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APROBADO
Página 38 de 174



Laboratorio
ELEA
PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos

Los datos del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y la tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios *in vitro* han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucuronido de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (ej. repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de la información específica sobre la interacción con el producto medicinal antes descrita, no se llevaron a cabo estudios de interacción con clopidogrel y algunos productos medicinales frecuentemente administrados a pacientes con enfermedad aterotrombótica. Sin embargo, los pacientes que ingresaron en estudios clínicos con clopidogrel recibieron una variedad de productos medicinales concomitantes, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECA, antagonistas del calcio, agentes hipolipidémicos, vasodilatadores coronarios, agentes anti diabéticos (incluida la insulina), agentes antiepilépticos y antagonistas de la GP IIb/IIIa sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que representan un nivel de exposición 25 veces superior al observado en seres humanos que reciben la dosis clínica de 75 mg/día, y fueron consecuencia de un efecto sobre el metabolismo enzimático hepático. No se observó ningún efecto sobre el metabolismo enzimático hepático en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se ha demostrado que el clopidogrel altere la fertilidad en los estudios realizados con animales.

No hubo evidencia de un efecto carcinogénico cuando se administró clopidogrel durante 78 semanas a ratones y durante 104 semanas a ratas en dosis de 77 mg/kg por día como máximo (lo que representa al menos 25 veces la exposición en seres humanos que reciben la dosis clínica de 75 mg/día).

Se evaluó clopidogrel en un rango de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no se demostró actividad genotóxica.

Se descubrió que clopidogrel no tiene efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras, y que no fue teratogénico en las ratas ni en conejos. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, el clopidogrel causó un leve retraso del desarrollo de la cría. Los estudios específicos de farmacocinética hechos con clopidogrel radiomarcado mostraron que el compuesto original o sus metabolitos se excretan en la leche. Por lo tanto, no es posible excluir un efecto directo (toxicidad leve), o un efecto indirecto (palatabilidad baja).

Embarazo

Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la exposición al clopidogrel durante el embarazo, es preferible no usar clopidogrel durante ese período a modo de precaución.

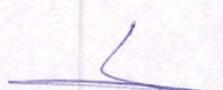
Los estudios hechos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto del embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto ni el desarrollo postnatal.

Lactancia

Se desconoce si el clopidogrel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de clopidogrel en la leche. Como medida de precaución, no debe continuarse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado que clopidogrel altere la fertilidad.


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dña. Verónica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APODERADA

Página 8 de 12

Página 39 de 174



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

Clopidogrel no influye o influye en forma insignificante sobre la capacidad de manejar vehículos y usar maquinarias.

Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de clopidogrel en más de 44.000 pacientes que participaron en estudios clínicos, incluidos más de 12.000 pacientes tratados durante 1 año o más. En general, la dosis de 75 mg/día de clopidogrel fue similar a la dosis de 325 mg/día de AAS, independientemente de la edad, el sexo o la raza. A continuación se analizan las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en diferentes estudios. Además de la experiencia en estudios clínicos, se informaron reacciones adversas en forma espontánea.

La hemorragia es la reacción más frecuente, reportada tanto en los estudios clínicos como en la experiencia posterior a la comercialización, durante la cual se informó mayormente en el primer mes de tratamiento.

Se observó en un estudio, que en los pacientes tratados con clopidogrel o AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar con clopidogrel y AAS. En otro estudio, no se produjo un exceso de hemorragias importantes con clopidogrel más AAS dentro de los 7 días posteriores a una cirugía de injerto de bypass coronario en los pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que continuaron con el tratamiento dentro de los 5 días de la cirugía de bypass coronario, el índice de eventos fue del 9,6% con clopidogrel más AAS, y del 6,3% con placebo más AAS.

En otro estudio, se produjo un aumento global de las hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS. La incidencia de hemorragia importante fue similar entre los grupos. Este hecho fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos según las características basales y el tipo de tratamiento con fibrinolíticos o heparina.

En otro estudio, el índice global de hemorragia importante no cerebral o hemorragia cerebral fue bajo y similar en ambos grupos.

En otro estudio, el índice de hemorragia importante fue mayor en el grupo de clopidogrel más AAS que en el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias importantes fueron en su mayoría de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel más AAS; 3,5% en el grupo de placebo más AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% frente a 1,8%). Hubo un exceso de hemorragia intracraneal en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel más AAS y 0,7% en el grupo de placebo más AAS) y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Las reacciones adversas que se produjeron durante los estudios clínicos o que se notificaron espontáneamente se presentan en la siguiente tabla. La frecuencia se define según las siguientes convenciones: frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$). Dentro de cada clasificación por sistema y órgano, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente.

Clasificación por sistema y órgano	Frecuente	poco frecuente	raros	Muy raros
Trastornos hematológicos y linfáticos		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluida neutropenia grave	Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia, hemofilia adquirida A

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
DIRECCIÓN GENERAL
TE-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
DNI Nº 25.537.462
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Clasificación por sistema y órgano	Frecuente	poco frecuente	raros	Muy raros
Trastornos cardiacos				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, reacciones cruzadas de hipersensibilidad entre tienopiridinas (tales como ticlopidina, prasugrel) Síndrome de insulina autoinmune que puede conducir a hipoglucemia severa (en especial en pacientes con subtipo HLA DRA4). Más frecuente en población japonesa *
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se informó desenlace mortal en algunos casos), cefalea, parestesia, mareos		Trastornos del gusto; ageusia.
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
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, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencias	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace mortal, colitis (incluida colitis ulcerativa o linfocítica), estomatitis, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, trastorno del hepatograma

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IP 2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
Dra. Veronica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos**

Clasificación por sistema y órgano	Frecuente	poco frecuente	raros	Muy raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrósis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas, erupción-por drogas asociado a eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eccema, liquen plano
Trastornos del Sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos				Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina en sangre
Trastornos generales y alteración en el lugar de administración	Hemorragia en el lugar de la punción			Fiebre
Exploraciones complementarias		Prolongación del tiempo de hemorragia, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas		

*Información relacionada con clopidogrel de frecuencia "desconocida".

Sobredosificación

Una sobredosis con la administración de clopidogrel puede producir una prolongación del tiempo de hemorragia y complicaciones hemorrágicas posteriores. Se debe considerar un tratamiento adecuado si se observa una hemorragia.

No se ha descubierto un antídoto para la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere una corrección inmediata del tiempo de hemorragia, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

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

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

Hospital General de Agudos J. A. Fernández.: Tel: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-222-0818.

e-mail: info@phoenix.com.ar

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI Nº 25.537.482
APODERADA
Página 42 de 174



Laboratorio
ELEA
PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos

Conservación

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Presentación

NEFAZAN: se presenta en envases con 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

NEFAZAN 300: se presenta en envases con 4, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.624.

Director Técnico: Alfredo

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT

Página 12 de 12

Página 43 de 174



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-73407321- ELEA PHOENIX - Prospectos - Certificado N49624

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.11 12:03:07 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.11 12:03:14 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos



**NEFAZAN
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que los puede perjudicar.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico.

Composición de NEFAZAN:

El principio activo de NEFAZAN es clopidogrel. Los comprimidos recubiertos de NEFAZAN contienen clopidogrel bisulfato equivalente a 75 mg y 300 mg de clopidogrel base.

Los demás componentes de los comprimidos de 75 mg son: celulosa microcristalina; lactosa anhidra; crospovidona; dióxido de silicio coloidal; estearil fumarato de sodio; Opadry II 32K150002 Red (hidroxipropilmetilcelulosa, triacetina, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, FD&C rojo 40 (CI 16035); FD&C amarillo 5 (CI 19140), FD&C azul 2 (CI 73015)).

Los demás componentes de los comprimidos de 300 mg son: cellactosa, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, trietilcitrate, óxido de titanio, óxido de hierro rojo, talco.

Este medicamento es Libre de Gluten.

¿Qué es NEFAZAN y para qué se utiliza?

NEFAZAN contiene clopidogrel y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiplaquetarios. Las plaquetas son estructuras muy pequeñas halladas en la sangre que se aglutinan durante la coagulación sanguínea. Los medicamentos antiplaquetarios previenen este aglutinamiento reduciendo así la posibilidad de formación de coágulos de sangre (un proceso denominado trombosis).

NEFAZAN es utilizado en adultos para prevenir la formación de coágulos de sangre (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) con aumento de su rigidez, un proceso al que se lo denomina aterotrombosis, el cual puede provocar episodios aterotrombóticos (tales como derrame cerebral, infarto o muerte).

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Veronica G. Torres
DNI N° 25.537.482
IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 7

Página 44 de 174



Le han recetado NEFAZAN para prevenir la formación de coágulos de sangre y reducir el riesgo de sufrir dichos episodios porque:

- Tiene un problema de aumento de la rigidez de las arterias (también conocido como aterosclerosis)
- Ha sufrido un infarto, derrame cerebral o tiene un trastorno conocido como enfermedad arterial periférica
- Ha experimentado dolor de pecho agudo conocido como "angina inestable" o "infarto de miocardio" (infarto). Para el tratamiento de esta condición su médico puede colocar un stent en la arteria bloqueada y/o reducida en su calibre para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. También se le puede indicar tomar ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre así como también para prevenir la coagulación).
- Tiene un latido irregular, una condición denominada "fibrilación auricular" y no puede tomar medicamentos denominados "anticoagulantes orales" (antagonistas de la vitamina k) que previenen la formación de nuevos coágulos y evitan que sigan creciendo los coágulos ya existentes. Se le debe informar que los "anticoagulantes orales" son más efectivos que el ácido acetilsalicílico o que la administración concomitante de NEFAZAN con ácido acetilsalicílico, para esta condición.

Antes de usar este medicamento

No tome NEFAZAN

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de NEFAZAN.
- Si sufre de alguna enfermedad que actualmente le cause hemorragia tal como úlcera estomacal o hemorragia intracerebral.
- Si padece de una enfermedad hepática severa.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar NEFAZAN.

Advertencias y precauciones

Comuníquese a su médico antes de tomar NEFAZAN si se encuentra en alguna de las situaciones mencionadas a continuación:

- Si tiene algún riesgo de hemorragia tales como:
 - Una condición que le pueda causar una hemorragia interna (como úlcera estomacal)
 - Un trastorno de la sangre que tienda a causar hemorragia interna (hemorragia dentro de tejidos, órganos o articulaciones)
 - Una herida grave reciente
 - Una cirugía reciente (incluyendo dental)
 - Una cirugía planificada (incluyendo dental) en los próximos 7 días.
- Si ha padecido de un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) dentro de los últimos siete días.
- Si sufre de alguna enfermedad renal o hepática.
- Si ha tenido una reacción alérgica ante cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.

Mientras esté tomando NEFAZAN:

- Comuníquese a su médico si tiene una cirugía planificada (incluyendo dental).
- Comuníquese a su médico de manera inmediata si desarrolla una condición (también conocida como púrpura trombocitopénica trombótica o PTT) que incluye fiebre y hematomas debajo de



la piel que pueden aparecer como puntos rojos, con o sin un inexplicable cansancio extremo, confusión y color amarillo de la piel u ojos (ictericia).

- Si sufre un corte o herida puede que la hemorragia tome más tiempo en detenerse. Esto está asociado al mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la formación de coágulos de sangre. En cuanto a cortes o heridas menores ej.: cortarse así mismo, afeitarse, esto no es problema. Sin embargo, si está preocupado con respecto a la hemorragia pónganse en contacto con su médico inmediatamente.
- Su médico puede ordenar un análisis de sangre.

Uso en niños y adolescentes

No se debe administrar NEFAZAN a niños porque no tiene ningún efecto.

Otros medicamentos y NEFAZAN

Comuníquese a su médico y/o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. NEFAZAN puede afectar a la forma en que algunos medicamentos actúan y algunos medicamentos pueden modificar el efecto de NEFAZAN.

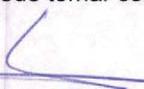
Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

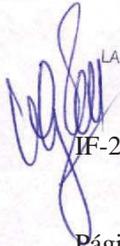
- Anticoagulantes orales, medicamentos que previenen la coagulación sanguínea.
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, generalmente utilizados para tratar enfermedades dolorosas y/o inflamatorias de músculos o articulaciones.
- Heparina o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para prevenir la coagulación sanguínea.
- Ticlopidina u otros agentes antiplaquetarios.
- Medicamentos para tratar la depresión como los llamados inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) como fluoxetina, paroxetina, sertralina, entre otros.
- Omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos utilizados para tratar el malestar estomacal.
- Fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina o cloranfenicol, medicamentos para tratar infecciones bacterianas o fúngicas.
- Efavirenz, medicamento para el tratamiento de las infecciones por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).
- Carbamazepina o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia.
- Repaglinida, medicamento para el tratamiento de la diabetes.
- Paclitaxel, medicamento para el tratamiento del cáncer.

Si ha experimentado un dolor de pecho agudo (angina inestable o infarto), puede que se le indique tomar NEFAZAN en combinación con ácido acetilsalicílico, una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. El uso moderado de ácido acetil salicílico (no más de 1000 mg en un periodo de 24 horas) en general, no debe causar problema, pero el uso prolongado del mismo se lo debe indicar su médico.

NEFAZAN con alimentos y bebidas

NEFAZAN se puede tomar con o sin alimentos.


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA
IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT



Embarazo y lactancia

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo.

Debe informar a su médico si está embarazada (o si sospecha que puede estarlo) antes de tomar NEFAZAN. Si queda embarazada durante el tratamiento con NEFAZAN comunique a su médico de inmediato ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe utilizar NEFAZAN durante la lactancia materna. Antes de tomar NEFAZAN informe a su médico si está en periodo de lactancia o planea estarlo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducir y operar maquinarias

Es poco probable que NEFAZAN afecte su habilidad para conducir u operar maquinarias.

Información importante sobre los ingredientes de NEFAZAN

NEFAZAN contiene lactosa

Si su médico le informó que usted tiene intolerancia a algunos azúcares (ej. lactosa), consulte con él antes de tomar NEFAZAN.

NEFAZAN contiene aceite de ricino hidrogenado

Esto puede causar malestar estomacal o diarrea.

Este medicamento contiene tartrazina como colorante.

Uso apropiado del medicamento

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda consulte de nuevo a su médico y/o farmacéutico.

La dosis recomendada, incluso para los pacientes con una enfermedad llamada "fibrilación auricular" (latido cardiaco irregular), es de un comprimido de 75 mg de NEFAZAN por día, administrado por vía oral con o sin alimentos y a la misma hora cada día.

Si ha experimentado un dolor de pecho agudo (angina inestable o infarto) su médico le puede indicar tomar 300 mg de NEFAZAN (1 comprimido de 300 mg o 4 comprimidos de 75 mg) una vez para comenzar el tratamiento. Luego la dosis recomendada es un comprimido de 75 mg de NEFAZAN por día, para tomar de manera oral con o sin alimentos, y en el mismo horario cada día.

Debe tomar NEFAZAN tanto tiempo como se lo prescriba su médico.

Si ha tomado más NEFAZAN del prescripto por su médico

Póngase en contacto inmediatamente con su médico, centro de toxicología o diríjase a la sala de emergencias más cercana debido al incremento del riesgo de hemorragia.

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA
Página 4 de 7
Página 47 de 174

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico y/o farmacéutico.

Si olvidó tomar NEFAZAN

Si olvida tomar una dosis de NEFAZAN, pero lo recuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento en que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido inmediatamente y el siguiente a la hora habitual.

Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si deja de tomar NEFAZAN

No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan

Póngase en contacto con su médico de manera inmediata si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

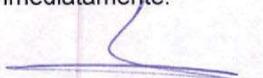
- Fiebre, signos de infección o cansancio extremo. Esto se debe a una reducción poco frecuente de algunas células sanguíneas.
- Signos de problemas de hígado tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia, que aparece debajo de la piel como puntos rojos, y/o confusión.
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullido o picazón, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

El efecto adverso más frecuente reportado es la hemorragia

Puede manifestarse como hemorragia en el estómago o intestino, hematomas (hemorragia inusual o moretones debajo de la piel), hemorragia nasal, sangre en la orina. En un reducido número de casos también fueron registrados hemorragia de los vasos sanguíneos dentro de los ojos, dentro de la cabeza, pulmones y o las articulaciones.

Si ha experimentado una hemorragia prolongada durante el tratamiento con NEFAZAN

- Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está asociado al mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la formación de coágulos de sangre. En cuanto a cortes o heridas menores ej. cortarse a sí mismo durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por la hemorragia pónganse en contacto con su médico inmediatamente.


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482

Página 48 de 174

Página 5 de 7

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos



Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

Diarrea, dolor abdominal, indigestión o acidez estomacal.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):

Dolor de cabeza, úlcera estomacal, vómitos, náusea, constipación, exceso de gas en el estómago o intestino, sarpullido, picazón, mareo, sensación de hormigueo y adormecimiento.

Efectos adversos raros (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas):

Vértigo, desarrollo mamario en el hombre.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10000 personas):

Ictericia; dolor abdominal severo con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultades para respirar, a veces en combinación con tos; reacciones alérgicas generalizadas (ej., sensación de calor y malestar general hasta el desmayo); hinchazón de la boca; ampollas en la piel; alergia cutánea; boca irritada (estomatitis); disminución de la presión sanguínea, confusión, alucinaciones, dolor en las articulaciones; dolor muscular, cambios en el sabor del alimento, hemofilia A adquirida, alteraciones en el gusto, neumonía eosinofílica.

Efectos adversos con frecuencia desconocida (frecuencia que no se puede estimar a partir de los datos disponibles):

Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal. Síndrome de Kounis (dolor de pecho desencadenado por una respuesta alérgica). Síndrome de insulina autoinmune que puede ocasionar hipoglucemia severa (más frecuente en población japonesa).

Además, su médico puede llegar a identificar cambios en los resultados de un análisis de sangre y orina.

Conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C

Presentación

NEFAZAN se presenta en envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

NEFAZAN 300 se presenta en envases conteniendo 4, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT

Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Verónica G. Torres
CMI N° 25.537.482
APODERADA

Página 6 de 7

Página 49 de 174

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NEFAZAN, Clopidogrel, Comprimidos Recubiertos



Laboratorio
ELEA
PHOENIX

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.624.

Director Técnico: Alfredo José Boccardo

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Bs As, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-222-0818. e-mail:
info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

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

Fecha de última revisión:


Farm. Alfredo José Boccardo
Director Técnico / M.P. 16718
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX SA
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 25.537.482
APODERADA

IF-2019-75075088-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 7

Página 50 de 174



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-73407321- ELEA PHOENIX - inf pacientes - Certificado N49624

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.11 12:04:03 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.11 12:04:11 -0300'