



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

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

DISPOSICIÓN N°

5410

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012.598-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la especialidad medicinal denominada PLACAF / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado N° 55.138

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

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

Que a fojas 86 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

U?



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

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

DISPOSICIÓN N° **5410**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 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 PLACAF / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado N° 55.138 y Disposición N° 4107/09 propiedad de la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., cuyos textos constan de fojas 26 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4107/09 los prospectos autorizados, por las fojas 26 a 34 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.138 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5



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

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

DISPOSICIÓN N° 5410

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 N° 1-0047-0000-012.598-10-4.

DISPOSICION N°

m.b.

5410

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



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

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 N°.....**5410**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.138 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PLACAF / CLOPIDOGREL.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4107/09, Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-012.624-08-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 3309/10.	Prospectos de fojas 26 a 52, corresponde desglosar de fojas 26 a 34.....

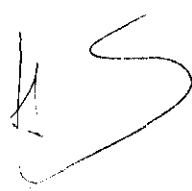
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

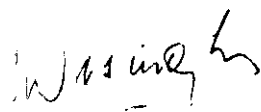
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. Titular del Certificado de Autorización N° 55.138 en la

Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **16 SEP 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-012598-10-4.

DISPOSICIÓN N°

 **5410**


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

PLACAF
CLOPIDOGREL
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo receta

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (como Clopidogrel bisulfato)	75 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa/ dióxido de titanio/ polidextrosa/ talco	4,91 mg
Crospovidona	3 mg
Estearilfumarato sódico	3 mg
Oxido de hierro rojo	32 µg
Simeticona emulsionada al 30%	53 µg
Manitol c.s.p.	255 mg

Acción terapéutica:

Antiagregante plaquetario, antitrombótico.

Código ATC: B01AC04

Indicaciones:

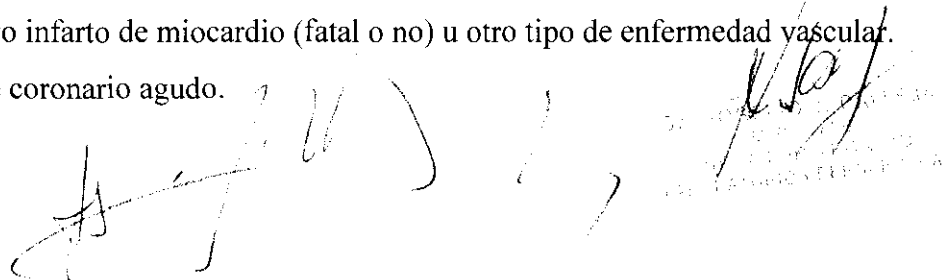
PLACAF está indicado para la reducción de eventos aterotrombóticos en los siguientes casos:

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

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (desde unos pocos días hasta menos de 35 días), accidente cerebrovascular reciente (desde 7 días hasta más de 6 meses), o enfermedad arterial periférica establecida:

Clopidogrel reduce la tasa de muerte debida a eventos relacionados a un nuevo ACV isquémico (fatal o no), nuevo infarto de miocardio (fatal o no) u otro tipo de enfermedad vascular.

2. Síndrome coronario agudo.



Handwritten signatures and stamps at the bottom of the page, including a large signature and a circular stamp.

En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q) incluso aquellos que deben ser tratados médicamente y los que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin stent o bypass arterial coronario).

Acción farmacológica:

El Clopidogrel es un inhibidor específico de la agregación plaquetaria. Clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario y la subsiguiente activación mediada por ADP del complejo glicoproteico GP II b/III a.

Es necesaria la biotransformación del Clopidogrel para producir la inhibición de la agregación plaquetaria pero no se ha identificado el metabolito activo responsable de la actividad de la droga.

El Clopidogrel inhibe también la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas que no son ADP al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado, pero no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa, ni afecta la síntesis de TXA2 o PGI2.

El Clopidogrel actúa modificando de forma irreversible el receptor plaquetario de ADP, por lo cual las plaquetas expuestas a Clopidogrel quedan afectadas por lo que les resta de vida.

La inhibición de la agregación plaquetaria por Clopidogrel es dosis dependiente y puede observarse a las 2 horas de una dosis única.

Las dosis repetidas de 75 mg por día de Clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día, alcanzando un nivel estable entre el día 3 y el día 7.

En condiciones estables el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg por día de Clopidogrel es del 40% y el 60%.

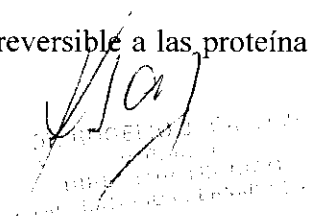
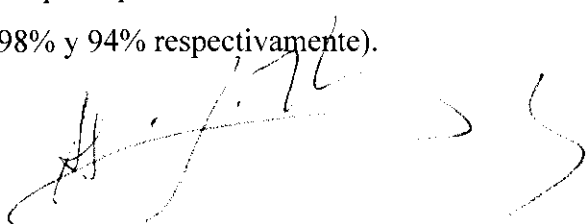
Luego de interrumpido el tratamiento, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría, retornan a valores basales en aproximadamente 5 días.

Se observó que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de eventos como ACV isquémico o ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio o necesidad de bypass o angioplastia, en personas con afección cardiovascular aterosclerótica establecida, por lo que se demostró que las drogas que inhiben la función plaquetaria, pueden reducir la tasa de estos eventos.

Farmacocinética:

La absorción a nivel del tubo digestivo es rápida alcanzando su principal metabolito el pico de concentración plasmática en aproximadamente 1 hora. La farmacocinética de dicho metabolito es lineal dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de Clopidogrel.

El Clopidogrel y su principal metabolito circulante se unen en forma reversible a las proteínas del plasma humano (98% y 94% respectivamente).



Después de su administración oral en dosis repetidas de 75 mg, las concentraciones plasmáticas del compuesto original son muy bajas y por lo general se encuentran por debajo del límite de medición después de dos horas de administración de la dosis. El metabolismo es principalmente hepático. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, sin actividad sobre la agregación plaquetaria. Representa un 85% de los compuestos circulantes en el plasma relacionados con la droga.

La droga se hidroliza rápidamente a su derivado ácido carboxílico, observándose en el plasma y en la orina la forma glucurónida de dicho derivado.

Aproximadamente el 50% de la droga se eliminan por vía urinaria y un 46% por heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito es de 8 horas. La administración de Clopidogrel con las comidas no altera en forma significativa la biodisponibilidad de la droga.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años): las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas que en voluntarios sanos jóvenes. Estas diferencias no se asociaron a distinta actividad sobre la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

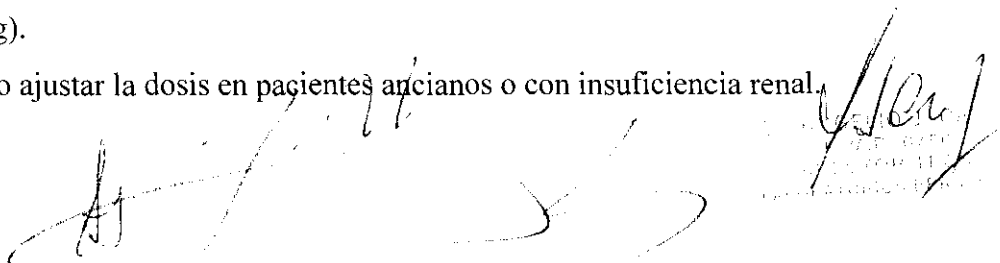
Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min): los niveles plasmáticos del principal metabolito fueron inferiores cuando se comparó con sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue un 25% inferior de la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de Clopidogrel por día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Sexo: se observó menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación del tiempo de sangría.

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de PLACAF es de 75 mg una vez al día independientemente de las comidas. En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable / Infarto de miocardio sin onda Q), PLACAF se debe iniciar con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día. Se debe iniciar y continuar en asociación con ácido acetilsalicílico (AAS) una vez al día (75 mg-325 mg).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal.



Niños y adolescentes: la seguridad y eficacia nos han sido determinadas en menores de 18 años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquier componente del producto
- Insuficiencia hepática severa
- Hemorragia patológica activa (por ej.: úlcera péptica o hemorragia intracraneal)
- Lactancia

Advertencias:

Farmacogenética: Clopidogrel, inhibe la agregación plaquetaria por medio de su metabolito activo. Los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y la respuesta antiagregante es inferior. Los pacientes metabolizadores pobres, con síndrome coronario agudo o que hayan sido sometidos a una intervención coronaria percutánea, en tratamiento con clopidogrel a dosis recomendadas, generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares que los pacientes con función del CYP2C19 normal. Se podría evaluar la posibilidad de realizar exámenes genéticos para identificar a los pacientes con genotipo CYP2C19 disminuido, con el objetivo de personalizar el tratamiento. El médico decidirá cuál es el antiagregante plaquetario y la dosis más conveniente para estos pacientes. La frecuencia del genotipo CYP2C19 disminuido, metabolizadores lentos, varía según las razas y es de 2, 4 y 14 % para las poblaciones blancas, negras y chinas, respectivamente. Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 (ver interacciones medicamentosas). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT): Tras la administración de Clopidogrel, muy raramente, se han comunicado casos de PTT, en ocasiones luego de un tratamiento corto. Se

The bottom of the page contains two handwritten signatures in black ink. The signature on the left is larger and more stylized, while the one on the right is smaller and more compact. There are also some faint, illegible stamps or markings near the signatures.

caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociadas a alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre.

La PTT es una condición muy grave que debe ser tratada con urgencia por un médico hematólogo.

Precauciones:

Generales: debe usarse con precaución en pacientes con aumento del riesgo de sangrado debido a trauma, cirugía u otras condiciones patológicas. Ante una cirugía programada se recomienda suspender la administración de Clopidogrel con 5 a 7 días de anticipación.

En caso de síntomas que sugieran sangrado en el curso del tratamiento se deben realizar hemograma y / u otras determinaciones que se consideren apropiadas.

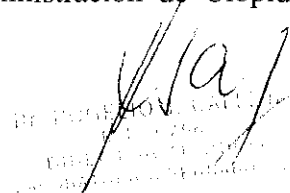
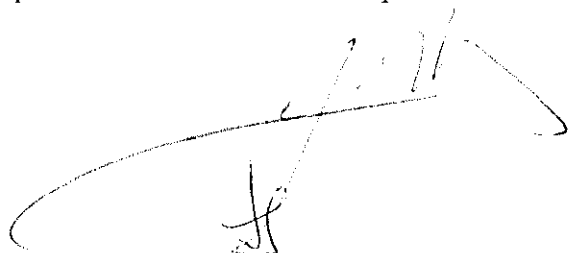
El Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con riesgo de sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares)

- **Hemorragia gastrointestinal:** Clopidogrel se asocia con un porcentaje mayor de hemorragia gastrointestinal, por lo que se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sangrado (tales como úlceras). Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u otras drogas que podrían inducir tales lesiones, se deben utilizar con precaución en pacientes que estén tomando PLACAF.
- **Utilización en pacientes con disfunción hepática:** la experiencia con Clopidogrel en estos casos es limitada, por lo tanto debe administrarse con precaución, por el aumento de las probabilidades de padecer una diátesis hemorrágica.
- **Insuficiencia renal:** la experiencia con Clopidogrel en estos casos es limitada, por lo que se debe utilizar con precaución en tales casos.

Interacciones medicamentosas:

Aspirina: la inhibición mediada por Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, no fue modificada por la aspirina. La administración simultánea de 500 mg de aspirina dos veces por día durante 1 día no aumento en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por Clopidogrel. La agregación plaquetaria inducida por colágeno fue potenciada cuando se administraron Aspirina y Clopidogrel.

Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de Clopidogrel y Aspirina se deberá realizar con precaución.



Heparina: la coadministración de heparina no tiene efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Clopidogrel. No hay experiencia clínica que avale la seguridad del uso concomitante de ambas drogas, por lo que su utilización debe hacerse con precaución.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE): El uso concomitante de ambos fármacos se asocia con una mayor pérdida oculta de sangre gastrointestinal, por lo que se debe coadministrar con precaución.

Warfarina: debido al riesgo de sangrado, la coadministración con Clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Inhibidores de CYP2C19: El uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (Ver advertencias).

Entre los fármacos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, voriconazol, fluconazol, ketoconazol, ticlopidina, etravirine, felbamato, moclobemida, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

Inhibidores de la Bomba de Protones: la coadministración de clopidogrel y omeprazol, inhibidor de la bomba de protones, que inhibe al CYP2C19, disminuye la actividad de clopidogrel si se administran juntos o separados hasta por 12 horas. Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Otros tratamientos concomitantes: no se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró atenolol, nifedipina, o ambos con Clopidogrel. Su actividad farmacodinámica tampoco estuvo alterada en forma significativa por la coadministración de fenobarbital o estrógenos.

Asimismo, pacientes incluidos en estudios clínicos con Clopidogrel recibieron una variedad de medicación concomitante, incluyendo diuréticos, β -bloqueantes, IECA, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin evidencias de interacciones clínicas adversas significativas.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración con Clopidogrel. En altas concentraciones in vitro Clopidogrel inhibe al citocromo P450 2C9. Debido a esta acción Clopidogrel puede interferir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida,

warfarina, torasemida, fluvastatina y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides. Pero no hay datos que permitan predecir la importancia de dichas interacciones.

La coadministración de estos fármacos con Clopidogrel debe realizarse con precaución.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

No se han descrito.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: los estudios realizados no mostraron evidencias de carcinogénesis, mutagénesis o trastornos de la fertilidad.

Embarazos, efectos teratogénicos:

Estudios realizados en animales, no demostraron disminución de la fertilidad ni fetotoxicidad. Sin embargo no hay experiencia clínica en mujeres embarazadas, por lo que se utilizará solo si el beneficio potencial lo justifica.

Lactancia:

Estudios en ratas demostraron que Clopidogrel pasa a la leche materna. Pero no se ha establecido si esta droga se excreta en la leche humana.

Se deberá evaluar la continuidad o no de la lactancia o del tratamiento.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de Clopidogrel no se ha establecido en niños.

Reacciones adversas:

Sistema hematológico: los efectos adversos registrados con mayor frecuencia son púrpura y epistaxis.

Ocasionalmente: hemorragia gastrointestinal (2%), anemia, hematomas, trombocitopenia.

Rara vez: hemorragia intracraneal (0,4%), hemartrosis, hematuria, hemoptisis, hemorragia retroperitoneal, hemorragia ocular, pulmonar, sangrado de heridas quirúrgicas. Púrpura alérgica. Anemia hipocrómica, agranulocitosis, granulocitopenia, leucemia, leucopenia.

Muy rara vez: neutropenia severa (menos de 450 neutrófilos / ml.)

Piel: *Frecuentemente* rash y prurito. *Rara vez:* erupción bullosa, eritema, erupción maculopapular, urticaria.

3630

Sistema cardiovascular: *ocasionalmente:* edema, hipertensión, insuficiencia cardiaca. *Rara vez:* fibrilación auricular, edema generalizado.

Sistema nervioso: *ocasionalmente:* depresión, cefalea, mareos, calambres, hipoestesia, neuralgia, parestesia, vértigo.

Sistema gastrointestinal: *frecuentemente* dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación.

Ocasionalmente: náusea, flatulencia, vómitos, diarrea, úlcera gástrica y úlcera duodenal. *Rara vez:* úlcera gástrica perforada, gastritis hemorrágica.

Metabólicas: *ocasionalmente:* hipercolesterolemia, gota, hiperuricemia.

Hepáticas: aumento de las enzimas hepáticas

Sistema musculoesquelético: *ocasionalmente:* artritis, artrosis, artralgia, dolor dorsal

Sistema respiratorio: *ocasionalmente:* neumonía, sinusitis. *Rara vez:* broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemotórax.

Sistema urogenital: *ocasionalmente:* cistitis.

Rara vez: alteraciones de la función renal, insuficiencia renal, menorragia.

Oftalmológicas: *ocasionalmente:* cataratas, conjuntivitis.

Sobredosificación:

La sobredosificación por administración de Clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y subsecuentes complicaciones hemorrágicas.

Los síntomas de toxicidad aguda son vómitos en chorro, postración, dificultad respiratoria y hemorragia gastrointestinal de todo origen.

En tal caso debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado, entre ellos transfusión de plaquetas.

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

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

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

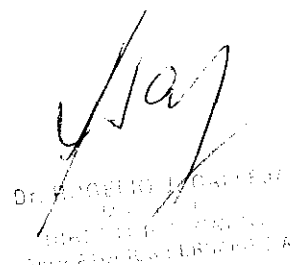
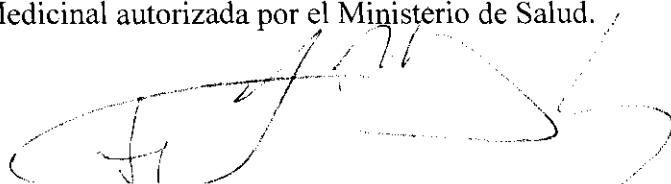
“Mantener fuera del alcance de los niños”

Conservar preferentemente a temperatura inferior a 30°C

Presentación:

Envases con 10, 14, 15, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



Dr. ANGELO J. GARCÍA
Médico
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
Calle Posadas 4654 - 6648 / 4658 - 7777

5410 35

Certificado N° 55.138

Director Técnico: Rogelio José Calleja. Farmacéutico. Licenciado en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

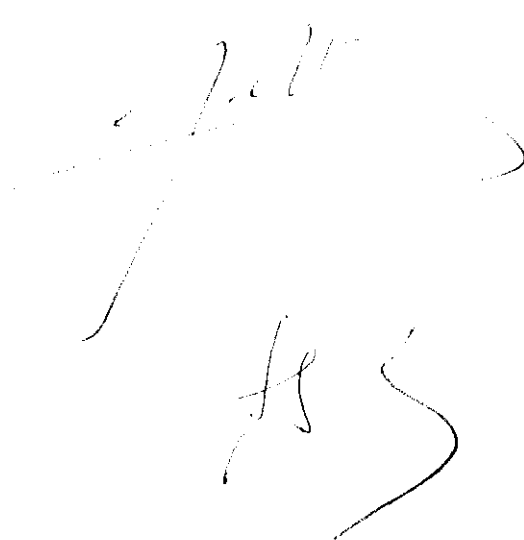
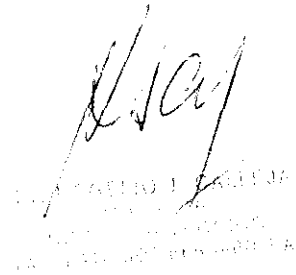
C 1416 ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

www.laboratoriosbernabo.com

Elaborador alternativo: La Paz 1151 B1640CXG, Martínez, Pcia. de Bs.As.

Fecha de última revisión: .../.../...

Handwritten signature and initials in black ink, appearing to be 'R. Calleja' and 'AS'.Official stamp of Rogelio José Calleja, Director Técnico, with a handwritten signature over it. The stamp text includes 'ROGELIO JOSÉ CALLEJA', 'DIRECTOR TÉCNICO', 'LABORATORIOS BERNABÓ S.A.', and 'CALLEJA 1416 ARZ - CABA'.