



*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°

5412

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011.220-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TRB PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la especialidad medicinal denominada CLOPIDOGREL TRB PHARMA / CLOPIDOGREL (como BISULFATO), aprobada por Certificado N° 54.553.

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 49 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10.



*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° **5412**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la especialidad medicinal denominada CLOPIDOGREL TRB PHARMA / CLOPIDOGREL (como BISULFATO), aprobada por Certificado N° 54.553 y Disposición N° 3159/08 propiedad de la firma TRB PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 34.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3159/08 los prospectos autorizados, por las fojas 2 a 12 de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.553 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - 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° 1-0047-0000-011.220-10-0

DISPOSICION N°

m.b.

5412

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° **5412** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.553 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TRB PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLOPIDOGREL TRB PHARMA / CLOPIDOGREL (como BISULFATO).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3159/08, Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-019.723-05-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 3159/08.	Prospectos de fojas 2 a 34, corresponde desglosar de fojas 2 a 12.-----

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TRB PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.553 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**16 SEP 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-011.220-10-0

DISPOSICIÓN N°

m.b.

5412

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

5412



CLOPIDOGREL TRB PHARMA

CLOPIDOGREL 75 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA.

Cada comprimido contiene:

Núcleo	75 mg
Clopidogrel (como Bisulfato)	75,00 mg
Celulosa microcristalina PH 112	69,40 mg
Croscarmelosa Sódica	3,60 mg
Dioxido de Silicio Coloidal	2,70 mg
Lactosa anhidra de compresion directa	111,80 mg
Polietilenglicol 6000	11,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	3,50 mg
Cubierta	
Opadry II HP	15,00 mg
Laca Aluminica red 40	0,50 mg

La efectividad de Clopidogrel depende de la activación a su metabolito activo por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente por el grupo de enzimas identificado como CYP2C19 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Clopidogrel, administrado a las dosis recomendadas, forma menor cantidad de ese metabolito y tiene un efecto menor en su función antiplaquetaria en pacientes con baja capacidad metabólica de CYP2C19. Estos pacientes con baja capacidad metabólica, síndrome coronario agudo o que se encuentran bajo intervención coronaria y que son tratados con Clopidogrel a dosis recomendadas, han demostrado presentar mayores eventos cardiovasculares que aquellos pacientes con función normal del sistema CYP2C19.

Hay ensayos disponibles para identificar el genotipo CYP2C19 de un paciente, estos ensayos pueden realizarse para determinar la estrategia terapéutica (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Deben considerarse tratamientos alternativos o estrategias de tratamiento en pacientes identificados con baja capacidad metabólica de CYP2C19 (ver DOSIS Y ADMINITRACIÓN).

trb pharma s.a.

ROSENZO ROMANENCHI
DIRECTOR AGREGADO

trb pharma s.a.

CARLA JOSE VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
DEPENDENCIA REGULACIÓN Y COMERCIO EXTERNO

Página 1 de 11

5412



ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antitrombótico, antiplaquetario.

INDICACIONES.

Clopidogrel esta indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos:

1.- Síndrome coronario agudo.

En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin onda Q) incluyendo pacientes que deben ser tratados médicamente y aquellos que deben ser tratados con angioplastia (con o sin colocación de stent) o cirugía de revascularización cardiaca, Clopidogrel ha demostrado reducir el porcentaje de eventos finales combinados de: muerte por causa vascular, IM o accidente cerebrovascular, como así también el porcentaje de eventos combinados de muerte por causa vascular, IM, accidente cerebrovascular o isquemia refractaria.

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

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

FARMACOLÓGICA CLINICA.

1.- Mecanismo de acción. Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Inhibe de forma selectiva la fijación de adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario, y la activación del complejo GPIIb/IIIa provocada por ADP inhibiendo la agregación plaquetaria.

2.- Farmacodinámica. Clopidogrel debe ser metabolizado por las enzimas CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión de Adenosina bifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y y la subsecuente activación mediada por ADP del complejo glicoproteína GPIIb/IIIa, por ende, inhibiendo la agregación plaquetaria.

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

En consecuencia, luego de un tratamiento con clopidogrel el funcionamiento de las plaquetas queda modificado en forma permanente, la restauración de la función plaquetaria normal corresponde al periodo de renovación de plaquetas (entre 7 y 10 días)

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

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

Pacientes Geriátricos. Los pacientes mayores de 75 años y los sujetos jóvenes sanos tuvieron efectos similares en la agregación plaquetaria.

erb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

erb pharma s.a.
MARIA JOSE VILLABRAGA
DIRECTORA GENERAL
MESA DE ENTRADAS Y REGISTRO EXTERNO
Página 2 de 11



Pacientes con Insuficiencia Renal. Luego de dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día, los pacientes con insuficiencia renal severa (Clearance de Creatinina de 5 a 15 ml/min) e insuficiencia renal moderada (Clearance de Creatinina de 30 a 60 ml/min) mostraron una baja (25%) inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP.

Pacientes con insuficiencia Hepática. Luego de dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por 10 días a pacientes con insuficiencia renal severa, la inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en individuos sanos.

Género. En un pequeño estudio en el que se compararon hombres y mujeres, la inhibición de agregación plaquetaria inducida por ADP fue inferior en las mujeres.

3.- Farmacocinética. Clopidogrel es una pro-droga y es metabolizada a un metabolito activo y metabolitos inactivos.

Absorción. Luego de una dosis única y dosis repetidas de 75 mg de por día, clopidogrel es rápidamente absorbido. La absorción es de al menos 50 %, basándose en la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Efectos de las comidas. Clopidogrel puede ser administrado con o sin comida. En un estudio en hombres sanos, en el que se administró 75 mg por día junto a un desayuno estándar, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue reducida en menos del 9%. La AUC del metabolito activo no se modificó con la presencia de alimentos, mientras que la Cmax del metabolito disminuyó en un 57%. Similares resultados se observaron cuando se administraron dosis iniciales de 300 mg junto con desayunos con alto contenido de grasas.

Metabolismo. Clopidogrel es extensamente metabolizado por dos principales vías metabólicas, una mediada por esterasas y derivando en la hidrólisis a un derivado inactivo del ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otra mediada por múltiples enzimas citocromo P450.

Citocromos oxidan primero al clopidogrel al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel

El metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. Este paso metabólico es mediado por CYP2C19, CYP3A, CYP2B6 y CYP1A2.

El metabolito activo se une rápida e irreversiblemente a los receptores de las plaquetas, inhibiendo la agregación plaquetaria por el resto de la vida de la plaqueta.

La Cmax del metabolito activo es dos veces más alta luego de una sola dosis de 300 mg de clopidogrel como dosis de inicio al igual que después de 4 días de dosis de mantenimiento de 75 mg.

Cmax se alcanza aproximadamente a los 30 a 60 minutos luego de la administración.

En el rango de dosis de 75 mg a 300 mg, la farmacocinética del metabolito activo es proporcional a la dosis administrada. Aumentando la dosis cuatro veces, resulta en aumentos de 2.0 y 2.7 en Cmax y AUC respectivamente.

Eliminación. Luego de una dosis oral de clopidogrel marcada con C14, en humanos, aproximadamente el 50% de la radioactividad total se excretó por orina y aproximadamente el 46% en heces durante los 5 días después de la administración.

Luego de la administración de una sola dosis oral de 75 mg, clopidogrel posee una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es aproximadamente 30 minutos.

4.- **Farmacogenética.** CYP2C19 se encuentra involucrado en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel.

La farmacocinética del metabolito activo de Clopidogrel y sus efectos antiplaquetarios, se evaluaron por ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo* y difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Las variaciones genéticas de otras enzimas CYP450 pueden afectar también la formación del metabolito activo de clopidogrel.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y *3 no son funcionales.

CYP2C19*2 y *3 explican la mayoría de alelos de función reducida en individuos con baja capacidad metabólica blancos (85%) y asiáticos (90%).

Otros alelos asociados a la ausencia o metabolismo reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados por, CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8.

Un paciente con baja capacidad metabólica poseerá dos alelos sin función como se definió más arriba. Las frecuencias publicadas para genotipos con baja capacidad metabólica de CYP2C19 son aproximadamente 2 % para blancos, 4% para negros y 14 % para chinos. Hay ensayos disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado en 40 individuos sanos, 10 en cada grupo CYP2C19 metabólico, evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias utilizando 300 mg seguidos por 75 mg por día y 600 mg seguidos por 150 mg por día, por un total de 5 días.

La disminución de la aparición del metabolito activo y la disminución de la inhibición de la agregación plaquetaria se observaron en el grupo de baja capacidad metabólica comparado con los otros grupos. Cuando los individuos de baja capacidad metabólica recibieron el régimen de 600 mg / 150 mg, la aparición del metabolito activo y la respuesta antiplaquetaria fueron mayores que con el régimen de 300 mg / 75 mg.

No se ha establecido con estudios clínicos un régimen de dosis apropiado para estos pacientes. Algunas publicaciones sugieren que los individuos con capacidad metabólica intermedia han disminuido la aparición del metabolito activo y el efecto antiplaquetario.

La relación entre el genotipo CYP2C19 y el tratamiento con clopidogrel fue estudiada en análisis retrospectivos de sujetos tratados con Clopidogrel en CHARISMA in CHARISMA (n=4862) y TRITON-TIMI 38 (n=1477), y varios estudios cohortes.

En TRITON-TIMI 38 y en la mayoría de estudios cohortes, los grupos combinados de pacientes con capacidad metabólica intermedia o baja tuvieron mayores eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, ataques) o trombosis de stent comparados con los sujetos de capacidad metabólica normal.

En CHARISMA y en otro estudio cohorte, el incremento en la tasa de eventos fue observado solo en los pacientes de capacidad metabólica baja.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.

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

erb pharma S.A.
LORENZO ROMANINCHI
DIRECTOR ADMINISTRATIVO

erb pharma S.A.
MARTA JOSÉ VILLARRAZA
DIRECTORA TÉCNICA
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE CONSUMIDORES

5412



Clopidogrel puede administrarse con o sin las comidas.

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

2.- IM reciente, accidente cerebrovascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida. La dosis diaria recomendada de Clopidogrel es de 75 mg una vez por día.

3.- Baja capacidad metabólica CYP2C19. La baja capacidad metabólica CYP2C19 se asocia con la disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel.

A pesar de que un régimen de dosis mayores (dosis de inicio de 600mg seguida de 150 mg una vez por día,) en individuos de baja capacidad metabólica aumenta la respuesta antiplaquetaria (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA) no se ha determinado un régimen de dosis apropiado para estos pacientes en estudios clínicos.

CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Insuficiencia hepática severa.

Lesión hemorrágica evolutiva tal como hemorrágica gastroduodenal o hemorragia intracraneana.

Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1.- Disminución de la actividad antiplaquetaria debida a la función afectada de enzimas CYP2C19. Clopidogrel es una pro-droga. La inhibición de la agregación plaquetaria es enteramente debida a un metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel a este metabolito activo puede ser afectado por variaciones genéticas en CYP2C19 (ver RECUADRO) y por medicaciones que se administren concomitantemente que interfieran con CYP2C19. Evitar el uso concomitante de Clopidogrel con drogas que inhiben la actividad de CYP2C19.

La co-administración de Clopidogrel y Omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones que es inhibidor de la CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de Clopidogrel si se administran concomitantemente o con 12 horas de diferencia (ver INTERACCIONES)

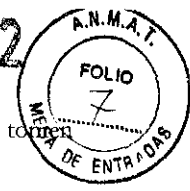
2.- Púrpura trombocitopenica trombotica (PTT). PTT ha sido reportada infrecuentemente después del uso de Clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición (2 semanas). PTT no fue observada durante las pruebas clínicas de Clopidogrel, que incluyeron más de 17.500 pacientes tratados con clopidogrel.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

3.- Hemorragia GI. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado. En los pacientes de un estudio internacional que recibieron Clopidogrel o aspirina, Clopidogrel se asocio con un porcentaje de hemorragia gastrointestinal del 2.0% vs. 2.7% con aspirina. En un estudio internacional en pacientes que recibieron Clopidogrel mas aspirina o placebo mas aspirina, la incidencia de mayor hemorragia gastrointestinal fue de 1.3% vs. 0.7% (clopidogrel mas aspirina vs. Placebo mas aspirina, respectivamente). Clopidogrel debe ser usado con precaución en pacientes que tengan lesiones con propensión al sangrado (tales como ulcers). Las drogas que

trb pharma s.r.l.
LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APDEFEAT

EXHIBICIÓN DE FOLIO
MARIA JOSÉ VILLARAZZ
DIRECTORA DEL R.U.P.
CENTRO REGULATORIO Y COMERCIAL EXTERNO

5412



podrían inducir tales lesiones deberán usarse con precaución en pacientes que tomen Clopidogrel.

4.- Uso en pacientes con insuficiencia hepática. Hay una experiencia limitada en pacientes con enfermedad hepática severa, quienes podrían tener una diatesis hemorrágica. Clopidogrel deberá usarse con precaución en estos casos.

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

INFORMACIÓN PARA PACIENTES.

Deberá decirse a los pacientes que les podrá tomar mas tiempo de lo habitual detener una hemorragia cuando estén tomando Clopidogrel, y que deberán reportar cualquier hemorragia inusual a sus médicos. Los pacientes deberán informar a los médicos y odontólogos que están tomando Clopidogrel antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier nueva medicación.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

Embarazo. Embarazo categoría B. Estudios de reproducción realizados en animales no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o toxicidad fetal debida a Clopidogrel. No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de una respuesta humana. Clopidogrel deberá usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

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

Uso pediátrico. No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

Uso geriátrico. Es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores.

Insuficiencia Renal. La experiencia en pacientes con insuficiencia moderada y severa es limitada (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA)

INTERACCIONES.

1.- Inhibidores CYP2C19. Clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo en parte por la enzima CYP2C19.

El uso concomitante de drogas que inhiben la actividad de esta enzima resulta en concentraciones plasmáticas reducidas del metabolito activo del clopidogrel y por ende una reducción en la inhibición plaquetaria.

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENSHI
DIRECTOR APROBADO

trb pharma s.a.
MARI JOSE VILLANRAZ
DIRECTORA LEGAL

Debe evitarse el uso concomitante de drogas que inhiben CYP2C19 por ejemplo Omeprazol (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Omeprazol: En un estudio clínico cruzado, 72 sujetos sanos recibieron Clopidogrel (dosis de inicio de 300 mg seguida por 75 mg por día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo momento que Clopidogrel) durante 5 días.

La exposición del metabolito activo del clopidogrel disminuyó un 46% (Día 1) y 42 % (Día 5) cuando Clopidogrel y Omeprazol se administraron juntos.

La inhibición de agregación plaquetaria promedio disminuyó un 47% (a las 24 horas) y 30% (Día 5) cuando Plavis y Omeprazol se administraron conjuntamente.

En otro estudio, 72 voluntarios sanos recibieron la misma dosis de Clopidogrel y Omeprazol pero las drogas se administraron con 12 horas de diferencia, los resultados fueron similares, indicando que la administración de Clopidogrel y Omeprazol en diferentes momentos del día no previene su interacción (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

2.- Aspirina. La aspirina no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por Clopidogrel. La administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces por día durante 1 día no aumento significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducida por Clopidogrel. Clopidogrel potenció el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Clopidogrel y aspirina han sido suministrado juntos por hasta un año.

3.- Heparina. En un estudio en voluntarios sanos, Clopidogrel no requirió modificación de la dosis de Heparina ni altero el efecto de la Heparina sobre la coagulación. La coadministración de Heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Clopidogrel.

4.- Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs). En voluntarios sanos que recibieron Naproxeno, la administración concomitante de Clopidogrel estuvo asociada con una mayor pérdida de sangre oculta gastrointestinal. Los AINEs y Clopidogrel combinados deberán administrarse con precaución.

5.- Warfarina. (Sustratos CYP2C9) A pesar que la administración de 75 mg de clopidogrel por día no modificó la farmacocinética de la S-Warfarina, un sustrato CYP2C9) o INR en pacientes que reciben una terapia prolongada con warfarina, la coadministración de clopidogrel y warfarina aumenta el riesgo de sangrado por efectos independientes sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones in Vitro, clopidogrel inhibe CYP2C9.

Otras terapias concomitantes: No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró Clopidogrel con Atenolol, Nifedipina o Atenolol más Nifedipina. La actividad farmacodinámica de Clopidogrel no fue influenciada significativamente por la coadministración de Fenobarbital, Cimetidina o Estrógeno.

Las farmacocinéticas de Digoxin o Teofilina no fueron modificadas por la coadministración de Clopidogrel.

Además los estudios de interacciones específicas mencionados, los pacientes enrolados en pruebas clínicas con Clopidogrel recibieron una variedad de medicaciones concomitantes incluidos diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, agentes hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes hipoglucemiantes, (incluida insulina), agentes antiepilépticos, terapia de reemplazo

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENCO
DIRECTOR ADMINISTRATIVO

trb pharma s.a.
MARIA JOSÉ VILLABRAZA
DIRECTORA TECNICA
LABORATORIO DE INVESTIGACION Y COMERCIALIZACION



de cero. Uno de los cuatro pacientes de Clopidogrel en este estudio recibía quimioterapia citotóxica, y otro se recupero y regreso a la prueba después de interrumpir temporariamente el tratamiento con Clopidogrel. En el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel mas Aspirina o placebo mas Aspirina, los números de pacientes con trombocitopenia (19 para Clopidogrel mas Aspirina vs. 24 para placebo mas Aspirina) o neutropenia (3 vs. 3) fueron similares.

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

Gastrointestinal: En general, la incidencia de eventos gastrointestinales (ej. Dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación) en pacientes que recibieron Clopidogrel muestra fue de un 27.1%, comparado con un 29.8% en los que recibieron Aspirina. La incidencia de estos eventos gastrointestinales para pacientes que recibieron Clopidogrel mas Aspirina fue de un 11.7% comparado con 12.5% para los que recibieron placebo mas Aspirina.

La incidencia de úlceras pépticas, gástricas o duodenales fue de 0.7% para Clopidogrel mas Aspirina y 1.2 % para aspirina. La incidencia de úlceras pépticas gástricas o duodenales fue de 0.4 % para Clopidogrel mas aspirina y 0.3% para placebo mas aspirina.

Se reportaron casos de diarrea e 4.5% de los pacientes del grupo Clopidogrel comparado con 3.4% en el grupo de Aspirina. Sin embargo, estas fueron raramente severas (Clopidogrel =0.2% y Aspirina =0.1%). La incidencia de diarrea para pacientes que recibieron Clopidogrel mas Aspirina fue de 2.1% comparado con 2.2% para los que recibieron placebo mas aspirina.

La incidencia de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales fue de 3.2% para Clopidogrel y del 4.0% para Aspirina. La incidencia de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales fue de 0.9% para Clopidogrel mas Aspirina comparado con 0.8% para placebo mas Aspirina.

Rash y otros trastornos cutáneos: La incidencia de trastornos cutáneos y asociados en pacientes que recibieron Clopidogrel fue de 15.8% (0.7% serios); el porcentaje correspondiente en los pacientes con aspirina fue de 13.1% (0.5% serios). La incidencia de rash u otros trastornos cutáneos en pacientes que recibieron Clopidogrel mas Aspirina fue de 4.0% comparado con 3.5% para los que recibieron placebo mas aspirina.

La incidencia general de pacientes que se retiraron del tratamiento debido a reacciones adversas cutáneas y otros trastornos asociados fue de 1.5% para Clopidogrel y 0.8% para Aspirina. La incidencia de pacientes que se retiraron debido a reacciones adversas cutáneas y otros trastornos asociados fue de 0.7% para Clopidogrel mas Aspirina comparado con 0.3% para placebo mas aspirina.

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

Eventos adversos que ocurrieron en 2.5% de los pacientes con Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina, independientemente de la relación con Clopidogrel:

Cuerpo en general: dolor de pecho, lesión accidental, síntomas gripales, dolor, fatiga.

Sistema cardiovascular: Edema, hipertensión.

Sistema nerviosos central y periférico: Cefalea, mareos.

Lib pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APOLITADO

OFICINA DE ENTRADAS
MARIA JOSE VILCA PATO
DIRECTORA GENERAL



Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hipercolesterolemia.

Sistema musculoesquelético: Artralgia, dolor de espalda.

Sistema hematopoyético: púrpura/contusiones, epistaxis.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Sistema respiratorio: infección del tracto respiratorio superior, disnea, rinitis, bronquitis, tos.

Piel y anexos: rash, prurito

Sistema urinario: infección del tracto urinario.

Efectos adversos que ocurrieron en 2.0% de los pacientes con Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina, independientemente de la relación con Clopidogrel:

Cuerpo en general: dolor de pecho

Sistema nervioso central y periférico: cefalea, mareos.

Sistema gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, diarrea.

Efectos adversos que ocurrieron en 1% a 2.5% de los pacientes con Clopidogrel en el estudio con pacientes que recibieron Clopidogrel o aspirina, independientemente de la relación con Clopidogrel:

Sistema nervioso autónomo: Sincope, palpitaciones.

Cuerpo en general: astenia, fiebre, hinchazón.

Sistema cardiovascular: insuficiencia cardíaca.

Sistema nervioso central y periférico: calambres en los miembros inferiores, hipoestesia, neuralgia, parestesia, vértigo.

Sistema gastrointestinal: constipación, vómitos.

Ritmo cardíaco: fibrilación auricular

Sistema biliar e hígado: aumento de las enzimas hepáticas.

Metabólicos y nutricionales: gota, hiperuricemia, aumento del nitrógeno no proteico (NNP).

Sistema musculoesquelético: artritis, artrosis.

Sistema hematopoyético: hemorragia GI, hematoma, disminución plaquetaria.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio.

Trastornos de los glóbulos rojos: anemia.

Sistema respiratorio: neumonía, sinusitis

Piel y anexos: eczema, ulceración cutánea.

Sistema urinario: cistitis.

Trastornos de la visión: cataratas, conjuntivitis.

SOBREDOSIFICACION

Se informó de un caso de sobredosificación voluntaria: una mujer ingirió una dosis de 1050 mg de Clopidogrel no registrando eventos adversos. No requirió tratamiento especial y la paciente se restableció sin secuelas.

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENCO
DIRECTOR GENERAL

trb pharma s.a.
MARTA JOSÉ VILCHES
DIRECTORA GENERAL
Página 10 de 11

No se informaron eventos adversos luego de una administración oral de 600 mg, en dosis única, a voluntarios sanos. El tiempo de sangría se multiplico por 1.7, similar al valor observado con dosis terapéuticas (75 mg/día).



5412

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

- Hospital de pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel: (011)4962-6666/2247.
- Hospital de Dr. A. Posadas. Tel: (011)4654-6648/4658-7777
- Centro de asistencia Toxicología La Plata. Tel: (0221)451-5555

PRESENTACIONES 10,15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (las dos últimas presentaciones, para uso hospitalario).

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar los comprimidos en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

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

Comprimidos elaborados en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María José Villaraza, Bioquímica-Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente

Certificado N° 54.533

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANO
DIRECTOR ASESORADO

trb pharma s.a.
MARÍA JOSÉ VILLARAZA
DIRECTORA TÉCNICA
Página 11 de 11