



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10135-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 25 de Septiembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-004436-17-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004436-17-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NADENEL / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLOPIDOGREL 75 mg, aprobada por Certificado N° 50.886.

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 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 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GEMINIS FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NADENEL / CLOPIDOGREL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLOPIDOGREL 75 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-19773963-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-19774940-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.886, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004436-17-8

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.09.25 10:18:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.25 10:18:38 -0300

3

PROYECTO DE PROSPECTO

NADENEL[®]
CLOPIDOGREL 75 mg
Comprimidos
Uso Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA. Cada comprimido contiene:

Clopidogrel (como sulfato).....	75,000 mg
Avicel PH 200.....	246,125 mg
Estearato de magnesio.....	3,500 mg
:caramelosa sódica.....	1,500 mg
Tartrazina laca aluminica.....	1,000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Código ATC BO1AC04 - Sangre y órganos hematopoyéticos. Medicamentos anlitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria. excluyendo heparina.

Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria ADP- inducida, actuando por inhibición directa de la unión del ADP (adenosin difosfato) a su receptor específico y la subsecuente activación mediada por ADP del complejo de glicoproteínas GPIIb/IIIa.

INDICACIONES: NADENEL[®] está indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, ataque apopléjico y muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por ataque apopléjico reciente, infarto de miocardio reciente o enfermedad arterial periférica establecida

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

- Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Mecanismo de acción: Clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Una variedad de drogas que inhiben la agregación plaquetaria han demostrado disminuir los eventos mórbidos en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, evidenciada por ataque apopléjico, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio o necesidad de bypass o angioplastia. Esto indica que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de esos eventos, y la inhibición de la agregación de las mismas puede reducir la aparición de estos eventos.

Farmacodinamia: Clopidogrel inhibe selectivamente la unión de ADP a su receptor plaquetario y la subsecuente activación

IF-2017-19773062-AN-DEP-#ANMAT

DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744

ADP-dependiente del complejo de glicoproteínas GPIIb/IIIa, y de ese modo inhibe la agregación plaquetaria. La biotransformación de Clopidogrel es necesaria para producir el efecto de inhibición plaquetaria dado que es una pro-droga, pero el metabolito activo del fármaco no ha sido aislado. Clopidogrel inhibe también la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas distintos de ADP por bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por liberación de ADP. Clopidogrel no inhibe la actividad de las fosfodiesterasas. Este fármaco actúa por modificación irreversible del receptor plaquetario de ADP. En consecuencia, las plaquetas expuestas a Clopidogrel son afectadas hasta que se produce la muerte celular natural (aproximadamente 7-10 días). La inhibición de la agregación plaquetaria es dosis dependiente y puede observarse luego de 2 horas de la administración de una dosis oral de Clopidogrel. Tras dosis orales repetidas de 75 mg. por día se produce inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en el primer día, este efecto alcanza el estado estacionario dentro de los 3 a 7 días, siendo el promedio de la inhibición del 40 al 60 %. Cuando se discontinúa el tratamiento la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría gradualmente retornan a sus valores iniciales en un lapso de aproximadamente 5 días. **Farmacocinética y metabolismo:** Absorción y distribución: Clopidogrel se absorbe rápidamente luego de su administración oral, con niveles plasmáticos máximos (aproximadamente 3 mg/l) del metabolito más importante a 1 hora de la administración. La farmacocinética de este metabolito es lineal en un rango de dosis de 50 mg. a 150 mg. de Clopidogrel (base). La absorción es de al menos 50%, basada en la excreción urinaria de los metabolitos. Tanto Clopidogrel como sus metabolitos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas. Tras la administración oral repetida de dosis de 75 mg. de Clopidogrel (base) las concentraciones plasmáticas del compuesto original, que no tiene efecto sobre la agregación plaquetaria, son muy bajas y generalmente menores que el límite de cuantificación (0,25 ug/ml) luego de 2 horas de la administración del fármaco. Metabolismo: Clopidogrel es extensamente metabolizado en el hígado; el metabolito circulante mayoritariamente encontrado es el derivado de ácido carboxílico, que tampoco es el responsable del efecto farmacológico buscado con Clopidogrel. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio, 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. El metabolito activo se forma sobre todo por el CYP2C19 con contribución de varios enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria. La Cmax del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel así como tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La Cmax aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración. Eliminación: La eliminación del fármaco tras 5 días de su administración oral es de aproximadamente 50% en orina y 46% en heces, y la vida media de eliminación del metabolito mayoritario es de aproximadamente 8 horas. Después de una dosis oral única de 75 mg. clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

Efecto de los alimentos: La administración de NADENEL® junto con las comidas no altera significativamente la biodisponibilidad del mismo. **Poblaciones especiales:** Pacientes geriátricos: Las concentraciones plasmáticas del metabolito más importante son significativamente más altas en pacientes mayores de 75 años que las halladas en pacientes más jóvenes; pero esto no se ha asociado con diferencias en la agregación plaquetaria y tiempo de sangría; por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosificación en pacientes mayores de 75 años. Pacientes con deterioro renal: Tras la administración de dosis orales diarias de 75 mg. de Clopidogrel los niveles plasmáticos del metabolito más importante en pacientes con deterioro renal severo fueron menores que los hallados en pacientes con deterioro renal leve o en sujetos sanos. A pesar que la inhibición de la agregación plaquetaria ADP-inducida fue menor que la observada en pacientes sanos, la prolongación en el tiempo de sangría fue similar a la observada en pacientes sanos. Por lo tanto no es necesario realizar ajustes en la dosificación en pacientes con deterioro de la función renal. Género: No se han observado diferencias significativas en la farmacodinamia de Clopidogrel entre hombres y mujeres.

POSOLÓGIA/ DOSIFICACIÓN:

La dosis recomendada de NADENEL® es de un comprimido de 75 mg una vez al día, con o sin las comidas. No es necesario realizar ajustes en la dosificación en pacientes mayores de 75 años o que padezcan insuficiencia renal subyacente.

Adultos y pacientes de edad avanzada:

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg

En pacientes con síndrome coronario agudo.

Farm. Liliana B. Aznar
DIRECCIÓN TÉCNICA
IF-2017-19278963-9711-N-DERM#ANMAT
Géneros Farmacéuticos

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas.

En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios).

Si se olvida una dosis:

Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.

- Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían duplicar la dosis.

Población pediátrica

Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada.

CONTRAINDICACIONES: El uso de **NADENEL®** está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Clopidogrel o a cualquier otro componente de la formulación.
- Sangrado patológico activo, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Enfermedad hepática grave.

ADVERTENCIAS: **Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT):** Raramente se han reportado casos de PTT tras el uso de Clopidogrel por vía oral, a veces luego de tratamientos cortos (menores a 2 semanas). PTT es una condición seria que requiere un rápido tratamiento. Se caracteriza por trombocitopenia, anemia microangiopática hemolítica (esquistocitos encontrados en especies periféricas), hallazgos neurológicos, disfunción renal y fiebre. La cantidad de casos de PTT observados en pacientes que llevan a cabo terapia con Clopidogrel es de 4 en 1.000.000. **Hemofilia adquirida:** Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse. **Infarto cerebral isquémico reciente:** Debido a la falta de datos, no se puede recomendar la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo. **Citocromo P450 2C19 (CYP2C19):** **Farmacogenética:** En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente. Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima, den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19. **Sustratos del CYP2C8:** Se requiere precaución en pacientes tratados de

FEEL
DIRECCIÓN DE REGISTRO
IF-2017-19773963-ARX-DERMA
Géminis
10744
MAT

forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8. **Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:** Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas. **Insuficiencia renal:** La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes. **Insuficiencia hepática:** La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes

PRECAUCIONES: Generales: Como otros agentes antiagregantes plaquetarios, **NADENEL®** debería ser usado con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sangrado debido a traumatismos, cirugía u otra condición patológica, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con aspirina, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca. Si algún paciente fuese sometido a cirugía programada, y no se desea obtener un efecto antiagregante plaquetario, deberá suspenderse la administración de **NADENEL®** una semana antes de la intervención. **Sangrado gastrointestinal:** **NADENEL®** debería usarse con precaución en aquellos pacientes con lesiones propensas al sangrado tales como úlceras. Los fármacos que pueden inducir este tipo de lesiones (aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides) deben utilizarse con precaución en pacientes a los que se le administra **NADENEL®**. **Pacientes con deterioro hepático:** La experiencia es limitada en pacientes con enfermedad hepática aguda, quienes pueden tener predisposición al sangrado, por lo que **NADENEL®** debe ser usado con precaución en este grupo de pacientes. **Hemorragia y trastornos hematológicos:** Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y otras pruebas que se consideren apropiadas.

Información para pacientes: Debe informarse a los pacientes que utilizan **NADENEL®** que en ocasiones un sangrado puede durar más tiempo para detenerse, y que cualquier episodio inusual de sangrado debe ser reportado al médico. Los pacientes deben informar al médico y al odontólogo si están utilizando **NADENEL®** antes de someterse a una cirugía o de comenzar alguna terapia con otros fármacos.

Interacciones medicamentosas: **Aspirina:** la aspirina no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no incrementó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. **Heparina:** En un estudio llevado a cabo con voluntarios sanos Clopidogrel no alteró el efecto de Heparina sobre la coagulación, ni ésta modificó la acción anticoagulante de Clopidogrel. No obstante, el uso concomitante de estos fármacos debe llevarse a cabo con precaución. **Antiinflamatorios no esteroides (AINE):** Debe tenerse precaución durante la administración concomitante de **NADENEL®** y algún AINE debido a que puede aumentar la posibilidad de sangrado gastrointestinal. **Warfarina:** La seguridad de la coadministración de Warfarina y Clopidogrel no ha sido establecida, por lo que la terapia conjunta debe llevarse a cabo con precaución. **Trombolíticos:** la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se

IF-2017-19773963-APN-DERM#ANMAT

Fernanda Diana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 10744

página 4 de 6 Farmacología S.

4

administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con aspirina. **ISRS:** Como los ISRS afectan la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución. **Otras terapias concomitantes.** No se han observado interacciones farmacodinámicas cuando se administraron concomitantemente Clopidogrel y Atenolol, Nifedipina (o ambos), Fenobarbital, Cimetidina, o estrógenos. La farmacocinética de Digoxina y Teofilina no fue modificada cuando se administraron junto con Clopidogrel. Altas concentraciones de Clopidogrel en estudios in vitro inhiben la vía del Citocromo P450 2C9, por lo que este fármaco puede interferir con el metabolismo de Fenitoina, Tamoxifeno, Tolbutamida, Warfarina, Torsemida, Fluvastatin y algunos AINES, pero no hay información disponible para predecir la magnitud de estas interacciones. Debe tenerse precaución cuando se administran concomitantemente **NADENEL®** con alguno de estos fármacos. **Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):** La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel. En estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol. Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14 % (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto, fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede administrarse con pantoprazol. No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ o los ant ácidos, interfieran con la actividad antiagregante de 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 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Aparte de la información sobre las interacciones medicamentosas específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos que reducen el colesterol, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: No hubo evidencia de tumorigenicidad en un estudio con ratas y ratones llevado a cabo con Clopidogrel. Tampoco resulto genotóxico en los test realizados, ni se observó que afecte la fertilidad en ratas macho y hembra que fueron sometidas a estudios con dosis de Clopidogrel 52 veces más altas que la recomendada en humanos. **Embarazo - Categoría C:** No se ha observado deterioro de la fertilidad o fetotoxicidad con Clopidogrel en los estudios realizados en animales. No obstante, no se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que fármaco solamente debería utilizarse durante el embarazo si es estrictamente necesario. **Lactancia:** No se conoce si Clopidogrel se excreta en la leche materna; debido a que muchos fármacos si lo son, el médico tratante debe evaluar si es necesario suspender la lactancia o la administración del medicamento, dependiendo de la necesidad de la madre de continuar el tratamiento. **Uso pediátrico:** No se han establecido la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes pediátricos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y raza. Las reacciones adversas clínicamente

IF-2017-197396-1449-DERM#ANMAT

SECRETARIA DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FARMACOS
C.P. 10744

8

relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas. La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos estudios clínicos así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento. En el ensayo CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de similar para clopidogrel y AAS. En el ensayo CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel más AAS, y del 6,3% para placebo más AAS. En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. el grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de tratamiento fibrinolítico o con heparina. En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos. En el ensayo ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel más AAS que el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente 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% vs 1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel más AAS comparado con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos, 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 de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

Tabla de reacciones adversas: En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel)
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
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	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, rinitis, sinusitis, epistaxis

IF-2017-1973961-AR/15/ERM#ANMAT
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
 10744

torácicos y mediastínicos				pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos del sistema reproductivo y la mama			Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo- esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre
Pruebas complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

* Información relacionada con clopidogrel de frecuencia "no conocida".

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS:

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado. No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel. Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

UNIDAD de TOXICOLOGÍA: 0800-444-8694

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

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) Tel.: (011) 4300-2115.

Farm. Villalba B. Aznar
 DIRECTORA TÉCNICA
 M. 10744
 Farmacia S

IF-2017-10773963-APN-DERM#ANMAT

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
4658-6002.int. 1101, 1102 y 1103.

**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**

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento contiene tartrazina.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

PRESENTACIÓN: Nadel (Clopidogrel 75 mg) por 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos -
500 y 1000 comprimidos (uso hospitalario).

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C en su estuche original, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 50.886**

Código ATC: B01AC04

Última actualización, marzo 2017

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.
Laboratorio de especialidades medicinales
2^{da} Rivadavia 23.333- CP B1714GJI -Ituzaingó - Pcia. Bs. As.
Tel/FAX: 54 (011) 2150-6625 / 4458-3907 / 4623-5046
Dirección Técnica:- Liliana B. Aznar- Farmacéutica
Elaborado en: Galicia 2652/64/66 - C.A.B.A. / Juan A. Garcia 5420 - C.A.B.A.
Acondicionado en: Chilavert 1124/26 - C.A.B.A. / Av. Bernardo Ader 3315 - Carapachay Pdo. Vicente López - Pcia. de Bs. As.

Firma: Liliana B. Aznar
DIRECTORA TÉCNICA
M.P.: 10744
Geminis Farmacéutica S.A.

IF-2017-19773963-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19773963-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 4436-17-8 Certif 50886

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.11 14:07:09 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.11 14:07:10 -03'00'

38

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NADENEL

CLOPIDOGREL 75 MG
Comprimidos – Uso oral

IndustriaArgentina

Venta bajo receta

Composicion:

Cada comprimido de Nadenel® contiene: Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg

Excipientes: Avicel pH 200, Croscaramelosa sodica, Estearato de magnesio, Tartrazina laca aluminica.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

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

Contenido del prospecto.

1. ¿Qué es Nadenel® y para qué se utiliza?
2. Antes de empezar a usar Nadenel®.
3. ¿Cómo usar Nadenel®?
4. Interacciones con otros fármacos.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación de Nadenel®.
7. Información adicional.

1. ¿Qué es Nadenel® y para qué se utiliza?

Nadenel® contiene clopidogrel, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

Clopidogrel se administra para prevenir la formación de coágulos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) endurecidos, un proceso conocido como aterotrombosis, y que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Nadenel® está indicado para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves.

Farm. B. Aznar
DIRECCIÓN TÉCNICA
10744
Farmacéutica

IF-2017-19774940-APN-DERM#ANMAT

- Usted sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado arteroesclerosis), y
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- Usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como "angina inestable" o "infarto de miocardio". Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent (tubo diminuto) en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).
- Usted tiene un latido del corazón irregular, una enfermedad llamada "fibrilación auricular", y no puede tomar medicamentos conocidos como "anticoagulantes orales" (antagonistas de la vitamina K) que previenen la formación de nuevos coágulos e impiden el crecimiento de los coágulos que existen. Le habrán dicho que los "anticoagulantes orales" son más eficaces que el ácido acetilsalicílico o que el uso combinado de Clopidogrel y ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito Clopidogrel más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar "anticoagulantes orales", y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

2. Antes de empezar a usar Nadenel®.

No tome Nadenel®

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Nadenel®.
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado

Si cree que algo de esto puede afectarle, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Clopidogrel.

Tenga especial cuidado

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:
 - Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago)
 - Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
 - Ha sufrido una herida grave recientemente.
 - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
 - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.

Durante el tratamiento con Nadenel®

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental)

Farm. Linde B. Aznar
 DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2017-19774980 APN-DERM#ANMAT
 Géminis Farmacia

40

- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno (también conocido como Purpura Trombótica Trombocitopénica o PTT) que incluya fiebre y hematomas (moratones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia) (ver sección 5 "Posibles efectos adversos")
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el modo en que actúa el medicamento, ya que éste previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si está preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico (ver sección 5 "Posibles efectos adversos")
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.

Clopidogrel no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Toma de Nadel[®] con los alimentos y bebidas

Clopidogrel puede tomarse con y sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo y lactancia.

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Clopidogrel. Si queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento.

Si está usted dando el pecho o planea hacerlo, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento

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

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Nadel[®] altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo tomar Nadel[®]

Siga exactamente las instrucciones de administración de Nadel[®] indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto), su médico puede prescribirle una dosis más alta de Clopidogrel (por ejemplo, 4 comprimidos de 75 mg) para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis normal es de un comprimido de 75 mg de Nadel[®] al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos, y a la misma hora cada día.

Deberá tomar Nadel[®] durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo

Si toma más Clopidogrel del que debiera

Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia

En caso de sobredosis o ingestión accidental, ver sección 7 "Sobredosificación"

Si olvidó tomar Nadel[®]

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel, pero se acuerda 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 la dosis olvidada.

IF-2017-19774940
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
 M.ª B. Aznar
 TÉCNICA
 #ANMAT

Si interrumpe el tratamiento con Nadenel®

No interrumpa su tratamiento a menos que su médico así se lo indique. Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.

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

4. Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente, otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Nadenel® o viceversa.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando.

- anticoagulantes orales, medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea,
- antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina, o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacina o cloramfenicol, medicamentos para tratar las infecciones bacterianas y fúngicas.
- Fluoxetina o fluvoxamina, medicamentos para tratar la depresión,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito Clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

5. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Nadenel® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de posibles efectos adversos que se relaciona a continuación está definida utilizando la siguiente convención.

- muy frecuentes (afectan a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)
- raros (afectan entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raros (afectan menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia desconocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:

- Fiebre, signos de infección o cansancio grave. Estos síntomas pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.

IF-2017-19774940

Farm. María B. Aznar
D. AP. OFICINA TÉCNICA
Géminis Farmacéutica
#ANMAT

- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión (ver sección 2 "Tenga especial cuidado").
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

El efecto adverso más frecuente notificado con Clopidogrel es la hemorragia.

La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, magulladuras, hematomas (sangrado anormal o moretones bajo la piel), hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un reducido número de casos de: hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando Clopidogrel.

Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por su hemorragia, consulte con su médico inmediatamente (ver sección 2 "Tenga especial cuidado").

Otros efectos adversos notificados con Clopidogrel son:

Efectos adversos frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes: dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, escozor, mareo, alteración del tacto.

Efectos adversos raros: vértigo.

Efectos adversos muy raros: ictericia, dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas, hinchazón de la boca, ampollas en la piel, alergia en la piel, inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones, dolor articular; dolor muscular, cambios en el sabor de las cosas.

Además su médico puede observar cambios en los resultados de sus análisis de sangre u orina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

6. Conservación de Nadel®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.

Conservar en el envase original en lugar seco al abrigo de la luz y la humedad a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

7. Información adicional

Sobredosificación: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Farm. Fabia B. Aznar
DIRECCIÓN TÉCNICA
P. 10744
Géminis Farmacéutica S

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página. 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>

43

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL

MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 50.886

Código ATC: B01AC04

PRESENTACIÓN: Nadenel (Clopidogrel 75 mg) por 14, 15, 20, 28, 30 y 60 comprimidos -

500 y 1000 comprimidos (uso hospitalario).

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C en su estuche original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50.886

Ante cualquier duda, consulte a su médico.

Última actualización. marzo 2017

GEMINIS FARMACEUTICA S.A.

Laboratorio de especialidades medicinales

2^{da} Rivadavia 23.333- CP B1714GJI -Ituzaingó - Pcia. Bs. As.

Tel/FAX: 54 (011) 2150-6625 / 4458-3907 / 4623-5046

Dirección Técnica.- Liliana B. Aznar- Farmacéutica

Elaborado en: Galicia 2652/64/66 - C.A.B.A. / Juan A. Garcia 5420 - C.A.B.A.

Acondicionado en: Chilavert 1124/26 - C.A.B.A. /

Av. Bernardo Ader 3315 - Carapachay -

Pdo. Vte. López - Pcia. Bs.As.


Farm. Liliana B. Aznar
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 10744
Geminis Farmacéutica S.A.

IF-2017-19774940-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19774940-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Septiembre de 2017

Referencia: inf para paciente 4436-17-8 Certif 50886

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.11 14:11:29 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.11 14:11:29 -03'00'