



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

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

DISPOSICIÓN N° 2726

BUENOS AIRES, 19 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003567-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROUX-OCEFA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EVOGAR / CLOPIDOGREL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75mg, aprobada por Certificado N° 51.718.

U
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.



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

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

DISPOSICIÓN N° 2726

Que a fojas 32 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EVOGAR / CLOPIDOGREL, aprobada por Certificado N° 51.718 y Disposición N° 5948/04, propiedad de la firma ROUX-OCEFA S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 13.

5, ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5948/04 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 5 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° 51.718 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N° 27 2 6

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° 1-0047-0000-003567-11-3

DISPOSICION N° 27 2 6

js

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



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

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°.....**2726**..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.718 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROUX-OCEFA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5948/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000907-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5948/04.-	Prospectos de fs. 2 a 13, corresponde desglosar de fs. 2 a 5.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROUX-OCEFA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.718 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....19 ABR 2011.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-003567-11-3

DISPOSICIÓN Nº **2726**

js

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

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

EVOGAR
CLOPIDOGREL
Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Clopidogrel (como bisulfato) 75 mg. Excipientes: croscarmelosa sódica 4,4 mg; estearato de magnesio 2,2 mg; dióxido de silicio coloidal 1,1 mg; colorante amarillo N° 10 D&C laca alumínica 0,87 mg; colorante azul N° 1 FD&C laca alumínica 1,58 mg; Opadry 11 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 220 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico / antiagregante plaquetario.
Cod. ATC: B01AC

INDICACIONES

El clopidogrel está indicado para la prevención de los eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte vascular) en:

- * Pacientes con aterosclerosis documentada por ACV isquémico reciente (entre 7 días y 6 meses de ocurrido), infarto de miocardio reciente (a partir de unos pocos días de ocurrido y hasta los 35 días) o enfermedad arterial periférica establecida.
- * Pacientes que sufren de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) en combinación con aspirina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

Esta acción es causada por inhibición selectiva de la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario y la subsiguiente activación del complejo de la GP IIb/IIIa mediada por ADP. El clopidogrel debe biotransformarse para actuar.

Inhibe también la agregación plaquetaria inducida por otros antagonistas porque bloquea la reacción de amplificación causada por el ADP liberado.

Actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP, consecuentemente las plaquetas expuestas al clopidogrel quedan afectadas por el resto de su vida y la función plaquetaria se recupera a medida que se renuevan las plaquetas. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores normales dentro de los 5 días de haber interrumpido el tratamiento.

FARMACOCINÉTICA

El clopidogrel es rápidamente absorbido después de la administración oral de dosis repetidas de 75 mg por día. La absorción es por lo menos del 50%, basada en los datos de excreción urinaria de los metabolitos del clopidogrel. Aproximadamente el 50% de la dosis recibida se excreta por la orina y el 46% en las heces. El clopidogrel es una prodroga. Es extensamente metabolizado en el hígado. El principal metabolito circulante, un derivado del ácido carboxílico, es inactivo. El metabolito activo, un derivado tiol que fue aislado in vitro, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo así la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en el plasma.

La farmacocinética del metabolito principal es lineal (proporcional a la dosis). Tanto el clopidogrel como el metabolito principal se unen (in vitro) en forma reversible a las proteínas plasmáticas humanas (tasa de unión 98 y 94% respectivamente).

ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Aptorizada

ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
DIRECTOR TÉCNICO
L°8 F°10 MAT. 9636

La vida media de eliminación del metabolito principal circulante es de 8 horas, tanto después de una administración única como después de una administración repetida.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos y ancianos: la dosis recomendada es de 1 comprimido por día, junto con las comidas o lejos de ellas.

En los pacientes que sufren de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) el tratamiento con EVOGAR debe ser iniciado con una única dosis de carga de 300 mg (4 comprimidos) y luego continuar con 75 mg (un comprimido) una vez por día, en combinación con aspirina en dosis de 75 a 325 mg diarios. Puesto que las dosis altas diarias de aspirina se asocian a un mayor riesgo de hemorragia, la dosis recomendada de aspirina no debe superar los 100 mg. La duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Los datos de los ensayos clínicos avalan el uso hasta 12 meses y el máximo de los beneficios se pueden observar a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Insuficiencia hepática severa. Presencia de patologías con sangrado activo: úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Lactancia.

PRECAUCIONES

Ante cualquier síntoma que indique posibilidad de sangrado durante el curso del tratamiento, realizar recuento de células sanguíneas y otras pruebas adecuadas debido al riesgo de hemorragia y efectos hematológicos indeseables. Al igual que con otros antiagregantes plaquetarios, EVOGAR debe ser usado con precaución en pacientes que pueden presentar riesgo incrementado de sangrado por trauma, cirugía u otras condiciones patológicas, y en pacientes tratados con aspirina, antiinflamatorios no esteroides, heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/ IIIa o trombolíticos. Debe hacerse el seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar cualquier signo de sangrado incluyendo sangre oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardíacos invasivos o cirugías.

Si un paciente se debe someter a una cirugía programada y no es necesario un efecto antiplaquetario, interrumpir el tratamiento con EVOGAR siete días antes de la cirugía.

No iniciar el tratamiento con EVOGAR dentro de los primeros días que siguen al infarto de miocardio ni menos de 7 días después de un accidente cerebrovascular. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Muy raramente (1/200.000) el uso de clopidogrel, aún luego de una corta exposición a la droga, fue asociado a púrpura trombocitopénica trombótica, caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre.

Interacciones medicamentosas:

- Omeprazol: el omeprazol inhibe el metabolismo de clopidogrel a partir de una inhibición del citocromo P450 isoenzima (CYP2C19). Los nuevos estudios publicados compararon el nivel sanguíneo del metabolito activo de clopidogrel asociado a omeprazol frente a pacientes que tomaron únicamente clopidogrel. Estos estudios demostraron una reducción de aproximadamente el 45% en los valores del metabolito activo a nivel plasmático y una reducción de hasta el 47% en la acción a nivel plaquetario en personas que recibieron ambas drogas. Es importante destacar que estas interacciones se observaron tanto en la administración simultánea como en la administración con 12 horas de diferencia entre clopidogrel y omeprazol.
- Aspirina: la administración de 500 mg de aspirina, dos veces por día, no aumentó en forma significativa el aumento del tiempo de sangría provocado por el clopidogrel.
- Warfarina: no se recomienda el uso simultáneo de warfarina con clopidogrel ya que puede aumentar la intensidad del sangrado.



- Heparina: en un estudio con pacientes sanos que recibieron clopidogrel más heparina no fue necesario modificar la dosis de esta última y tampoco se alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. Dado la posibilidad de interacción farmacodinámica entre ambas drogas, la heparina puede aumentar el riesgo de sangrado.
- Antiinflamatorios no esteroides: la administración conjunta de AINEs con clopidogrel puede incrementar la pérdida de sangre oculta gastrointestinal.

Embarazo: no se recomienda su uso durante el embarazo.

Lactancia: su uso está contraindicado durante la lactancia

Pediatría: la inocuidad y eficacia no ha sido demostrado en sujetos menores de 18 años.

ADVERTENCIA

La administración de clopidogrel y omeprazol produce una disminución del metabolito activo del clopidogrel y reduce la acción plaquetaria del mismo.

Se cree que este efecto podría extrapolarse para otros fármacos que también son potentes inhibidores de la enzima CYP 2C19, motivo por el cual debe evitarse su administración conjunta. Dentro de estos fármacos se encuentran cimetidina, fluconazol, ketoconazol, vorikonazol, etravirina, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina y ticlopidina.

En reemplazo del omeprazol se recomienda utilizar otros antiácidos que actúan como antagonistas de los receptores H₂, por ejemplo la ranitidina. También pueden emplearse las sales y bases neutralizantes que poseen un efecto buffer.

REACCIONES ADVERSAS

Los estudios clínicos demostraron que la tolerabilidad promedio de clopidogrel es similar a la de aspirina, independientemente de la edad, sexo y raza.

Trastornos hemorrágicos: ocasionalmente desórdenes hemorrágicos como hemorragia gastrointestinal (2 %) de los cuales sólo un 0,7 % requirió hospitalización. La incidencia de otros sangrados es de 7,3 %.

Trastornos gastrointestinales: la incidencia de estas reacciones (dolor abdominal, dispepsia, diarrea y náusea) fue del 27,1 % comparado con el 29,8% para aspirina.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: la incidencia de reacciones adversas (dolor de cabeza, mareos, vértigo y parestesia) fue del 22,3 % en los pacientes tratados con clopidogrel y 23,8 % en los tratados con aspirina.

Trastornos dermatológicos: la incidencia de trastornos de la piel (rash y prurito) es de 15,8 % frente a 13,1 % en pacientes tratados con aspirina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se informó un caso de sobredosis intencional con ingestión de 1050 mg de clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No hubo reacciones adversas asociados. No se instituyó tratamiento especial y la paciente se recuperó sin secuelas.

No se informaron reacciones adversas después de la administración oral única de 600 mg (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg) de clopidogrel en voluntarios sanos. El tiempo de sangría se prolongó en un factor de 1.7, similar al típicamente observado con la dosis terapéutica de 75 mg de clopidogrel por día.

En caso de ser necesaria una rápida corrección de los efectos farmacológicos del clopidogrel puede ser adecuada la 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)4962-6666 / 2247

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

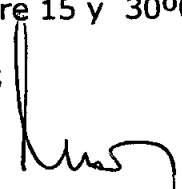
PRESENTACIÓN

Envase por 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos

Conservar en lugar seco y a temperatura de entre 15 y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


ROUX - OCEFA S.A.
 Farm. Eugenia Beade
 Apoderada


ROUX OCEFA S.A.
 Dr. NESTOR CLAUDIO CHILLADO
 DIRECTOR TECNICO
 L°8 F°10 MAT. 9636



Fecha de última revisión:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.718

Director Técnico: Dr. Néstor Chillado - Farmacéutico

ROUX OCEFA S.A.


Investigación y Producción: Medina 138-Buenos Aires

Ventas e Información Científica: Montevideo 79-Buenos Aires. Tel 4383-0067

info@roux-ocefa.com


ROUX - OCEFA S.A.
Farm. Eugenia Beade
Apoderada




ROUX OCEFA S.A.
Dr. NESTOR CLAYTON CHILLADO
DIRECTOR TÉCNICO
L°8 F°10