



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° **3848**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019049-09-6 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la firma PANALAB S.A. ARGENTINA, solicita la rectificación de la Disposición N° 2921/03.

Que los errores detectados recaen en el ANEXO II de la especialidad medicinal denominada PANAGREL / CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) autorizada bajo Certificado N° 50.886.

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

Que lo solicitado tiene recepción legal en lo previsto por el artículo 101 del Decreto 1.759 (t.o. 1883/91), que autoriza a la Administración a rectificar, cuando sea necesario, los errores consignados en un acto emitido por la Administración Nacional.

Que a fojas 88 la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

3848

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Rectifícase la Disposición 2921/03 según el Anexo de autorización de modificaciones adjunto a la presente disposición el que deberá agregarse, al Anexo III de la Disposición N° 2921/03, en los términos de la Disposición ANMAT 6.077/97.

ARTÍCULO 2°.- 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° 50.886 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos, 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° 1-0047-0000-019049-09-6

DISPOSICION N°

3848

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3848**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 50.886 y de acuerdo a lo solicitado por PANALAB S.A ARGENTINA , la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: PANAGREL / CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO).

Otorgado mediante Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2921/03 y tramitado por expediente N° 1-47-0000-011463-01-1

DATO MODIFICAR	A	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	RECTIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTOS		ANEXO II de la Disposición 2921/03	De fs 45 a fs 51 , a desglosar de fs 59 a fs 65.

El presente sólo tiene valor aprobatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de modificaciones a PANALAB S.A ARGENTINA, titular del Certificado de Autorización N° 50.886, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **06 JUL 2010** de .

Expediente N° 1-0047-0000-019049-09-6

DISPOSICIÓN N°

3848


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3848

Proyecto de Prospecto

PANAGREL

CLOPIDOGREL 75 mg

COMPRIMIDOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO)	75,000 mg
Avicel pH 200	246,125 mg
Croscaramelosa Sódica	1,500 mg
Estearato de Magnesio	3,500 mg
Tartrazina laca alumínica	1,000 mg

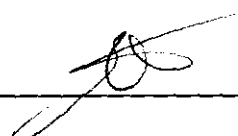
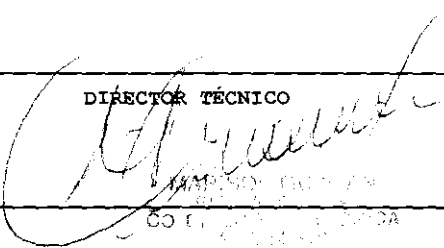
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC B01A C04: Sangre y órganos hematopoyéticos. Medicamentos antitrombóticos, 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:

PANAGREL 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.

<p>APODERADO LEGAL</p> 	<p>DIRECTOR TÉCNICO</p> 
---	---

INDUSTRIA ARGENTINA
 S.A.
 PANAGREL 75 mg
 PANAGREL S.A. ARGENTINA

Handwritten marks at the bottom left of the page.

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 morbidos 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 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, 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.

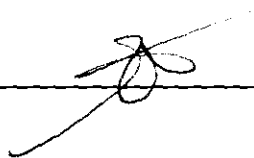
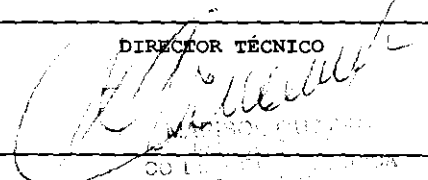
Clopidogrel no inhibe la actividad de las fosfodiesterasas.

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.

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, y 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:

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

<p style="text-align: center;">APODERADO LEGAL</p> 	<p style="text-align: center;">DIRECTOR TÉCNICO</p> 
--	--

INSTITUTO NACIONAL DE
 CONTROL Y CALIDAD
 FARMACIAS DEL GOBIERNO

3348

61

(0,25 ug/ml) luego de 2 horas de la administración del fármaco. 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.

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.

Efecto de los alimentos:

La administración de **PANAGREL** junto con las comidas no altera significativamente la biodisponibilidad del mismo.

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.

Metabolismo y eliminación:

Clopidogrel sufre una rápida hidrólisis a su derivado ácido carboxílico. En plasma y orina también se ha encontrado el derivado glucurónico del metabolito ácido carboxílico.

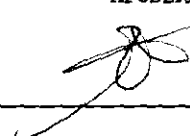
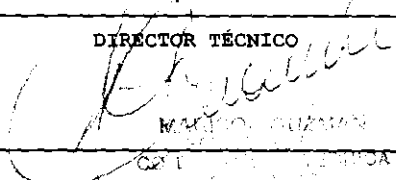
Poblaciones especiales:

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

<p style="text-align: center;">APODERADO LEGAL</p> 	<p style="text-align: center;">DIRECTOR TÉCNICO</p> 
--	--

MAJURO SUZUKI
CET...
FARMACIA S... ARGENTINA

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 **PANAGREL** es de un comprimido 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.

CONTRAINDICACIONES:

El uso de **PANAGREL** está contraindicado en los siguientes casos:

- X Hipersensibilidad a Clopidogrel o a cualquier otro componente de la formulación.
- X Sangrado patológico activo, como ulcera péptica o hemorragia intracraneal.

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 (esquistocito encontrado 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.


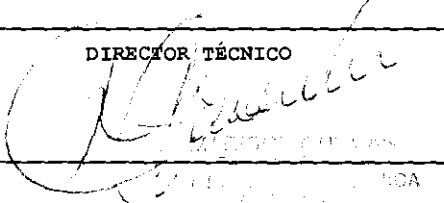
PRECAUCIONES:

Generales:

Como otros agentes antiagregantes plaquetarios, **PANAGREL** debería ser usado con precaución en pacientes con riesgo de aumentar el sangrado debido a traumatismos, cirugía u otra condición patológica.

Si algún paciente fuese sometido a una cirugía programada, y no se desea obtener un efecto antiagregante plaquetario, deberá suspenderse la administración de **PANAGREL** una semana antes de la intervención.

Sangrado gastrointestinal:

APODERADO LEGAL 	DIRECTOR TÉCNICO 
--	--

SECRETARÍA DE SALUD
GOBIERNO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

PANAGREL 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 les administra **PANAGREL**.

Pacientes con deterioro hepático:

La experiencia es limitada en pacientes con enfermedad hepática aguda, quienes pueden tener predisposición al sangrado, por lo que **PANAGREL** debe ser usado con precaución en este grupo de pacientes.

Información para pacientes:

Debe informarse a los pacientes que utilizan **PANAGREL** que en ocasiones un sangrado puede durar mas 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 **PANAGREL** antes de someterse a una cirugía o de comenzar alguna terapia con otros fármacos.

Interacciones medicamentosas:

Aspirina:

La aspirina no modifica el efecto de Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria; sin embargo, la seguridad de la administración crónica concomitante de aspirina y **PANAGREL** no ha sido establecida.

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 **PANAGREL** y algun 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.


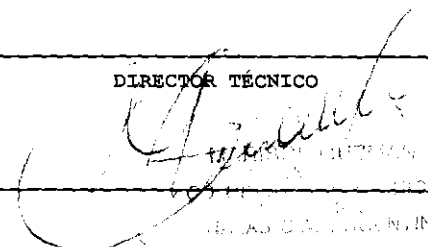
Otras terapias concomitantes:

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 Fenitoína, 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 **PANAGREL** con alguno de estos fármacos.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

<p>APODERADO LEGAL</p> 	<p>DIRECTOR TÉCNICO</p> 
--	--

No hubo evidencia de tumorigenicidad en un estudio con ratas y ratones llevado a cabo con Clopidogrel. Tampoco resultó 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 mas 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 el 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.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos mas importantes observados fueron los siguientes:

Hemorragia:

Puede producirse hemorragia gastrointestinal durante la terapia con **PANAGREL** que puede llegar a requerir hospitalización. La posibilidad de hemorragia intracraneal es mucho mas remota.

Neutropenia / agranulocitosis:

En raras ocasiones puede producirse neutropenia en pacientes a los que se les administra **PANAGREL**.

Gastrointestinal:

Durante la terapia con **PANAGREL** puede producirse dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación.

Piel:

Pueden producirse rash y otros trastornos de la piel durante la terapia con **PANAGREL**.

Otros efectos adversos de potencial importancia que pueden presentarse son:

Trastornos del sistema nervioso autónomo: síncope y palpitaciones.

Generales: astenia, hernia.

Trastornos cardiovasculares: falla cardíaca, fibrilación arterial.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: calambres en las piernas, hipoestesia, neuralgia, parestesia y vértigo.

Trastornos del sistema gastrointestinal: constipación, vómitos.

Trastornos hepáticos y biliares: aumento de las enzimas hepáticas.

<p style="text-align: center;">APODERADO LEGAL</p> 	<p style="text-align: center;">DIRECTOR TÉCNICO</p> 
--	--

3848

Trastornos metabólicos y nutricionales: gota, hiperuricemia, aumento de proteínas no nitrogenadas.

Trastornos del sistema musculo-esquelético: artritis, artrosis.

Trastornos de las plaquetas, coagulación y sangría: hemorragia gastrointestinal, hematoma, disminución de las plaquetas.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio.

Trastornos de los glóbulos rojos: anemia.

Trastornos del sistema respiratorio: neumonía y sinusitis.

Trastornos de la piel y anexos cutáneos: eccema, ulceración de la piel.

Trastornos del sistema urinario: cistitis.

Trastornos de la visión: cataratas, conjuntivitis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777/4658-3002. int. 1101,1102 y 1103.

Presentación:

PANAGREL se presenta en envases conteniendo 15, 20, 30 y 60 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO CONTIENE TARTRAZINA COMO COLORANTE

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C
PRESERVAR DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD**

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud.**

Certificado N°: 50.886

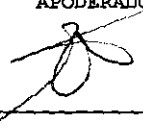
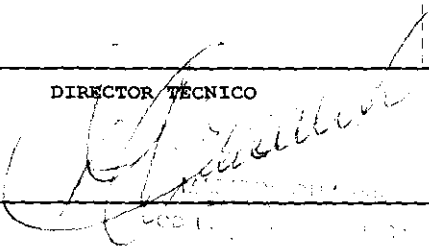
Panalab S.A. Argentina.

Famatina 3415, Ciudad de Buenos Aires - C1437IOK. Tel. 4117-7700

Directora Técnica: María Gabriela Palma - Farmacéutica

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad de Buenos Aires

Fecha de última revisión:

<p>APODERADO LEGAL</p> 	<p>DIRECTOR TÉCNICO</p> 
--	--

2/65