



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

DISPOSICIÓN N° 2595

BUENOS AIRES, 20 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016870-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),  
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 2595

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GD 301 y nombre/s genérico/s CLOPIDOGREL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta



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

DISPOSICIÓN N° 25951

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº **2 5 9 5**

Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016870-09-1

DISPOSICIÓN Nº:

**2 5 9 5**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**2 5 9 5**

Nombre comercial: GD 301.

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: GD 301 .

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: CLOPIDOGREL ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DE EVENTOS ATEROSCLEROTICOS EN LOS SIGUIENTES CASOS:  
\* INFARTO DE MIOCARDIO (IM) RECIENTE, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV) RECIENTE O ENFERMEDADA ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA. EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE IM RECIENTE (DESDE UNOS POCOS DIAS HASTA MENOS DE 35 DIAS) ACV RECIENTE (DESDE 7 DIAS HASTA MENOS DE 6 MESES), ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA,



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

2595

SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL REDUCE LA TASA DE EVENTOS FINALES COMBINADOS DE UN NUEVO ACV ISQUEMICO (FATAL O NO FATAL) NUEVO IM (FATAL O NO) Y OTRO TIPO DE MUERTE VASCULAR.  
\* SINDROME CORONARIO AGUDO (ANGINA INESTABLE MAYOR / IM SIN ONDA Q) INCLUSIVE AQUELLOS QUE DEBEN SER TRATADOS MEDICAMENTE Y LOS QUE DEBEN SER SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA CON O SIN STENT O BAY PASS ARTERIAL CORONARIO).

Concentración/es: 97.87 MG de CLOPIDOGREL BISULFATO (EQUIVALENTE A 75 MG DE CLOPIDOGREL BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL BISULFATO (EQUIVALENTE A 75 MG DE CLOPIDOGREL BASE) 97.87 MG.

Excipientes: TALCO 13.34 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.6 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 28 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.62 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.05 MG, SIMETICONA 1.57 MG, LACTOSA ANHIDRA 70 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 4.95 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES POR 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30.C;  
hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

**2595**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

2595

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





**Proyecto de prospecto interno**

**GD 301**

**CLOPIDOGREL 75 MG**

**Comprimidos recubiertos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Argentina**

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel bisulfato (equivalente a 75 mg de clopidogrel base)	97,87 mg
Excipientes:	
Lactosa anhidra	70,00 mg
Celulosa microcristalina	67,60 mg
Almidón pregelatinizado	28,00 mg
Talco	13,34 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,62 mg
Simeticona	1,57 mg
Opadry YS 1 7003 Blanco	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,05 mg

**Código ATC: B01 A C04**

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Antitrombótico - Antiplaquetario

**INDICACIONES**

Clopidogrel está indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos en los siguientes casos:

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

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (desde unos pocos días hasta menos de 35 días), accidente cerebrovascular reciente (desde 7 días hasta menos de 6 meses) enfermedad arterial periférica establecida, se ha demostrado que clopidogrel reduce la tasa de eventos finales combinados de un nuevo ACV isquémico (fatal o no) nuevo IM (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

**Síndrome coronario agudo**

En pacientes con síndrome coronario agudo [(angina inestable>/IM sin onda Q), inclusive aquellos que deben ser tratados médicamente y los que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *Stent*) o *bypass* arterial coronario], se ha demostrado que clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) disminuye la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular; IM o ACV, así como la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular; IM, ACV o isquemia refractaria.

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 9887

  
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIGUAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088



### MECANISMO DE ACCIÓN

El clopidogrel es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que una variedad de drogas que inhiben la función plaquetaria disminuyen los eventos mórbidos en personas con afección cardiovascular aterosclerótica establecida, evidenciada por *stroke* isquémico transitorios, infarto de miocardio, o necesidad de *by-pass* o angioplastia. Esto indica que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de estos eventos y que, al inhibirlas, se puede reducir la tasa de dichos eventos.

### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión del bifosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario y la subsiguiente activación - medida por ADP- del complejo glicoproteico (GP) IIb/IIIa, consecuentemente inhibiendo así la agregación plaquetaria. Es necesaria la biotransformación del clopidogrel para producir la inhibición de la agregación plaquetaria, pero no se ha aislado el metabolito activo responsable de la actividad de la droga. El clopidogrel inhibe también la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas (además de ADP) al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. El clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

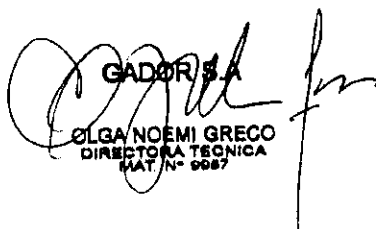
El clopidogrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. En consecuencia las plaquetas expuestas a clopidogrel quedan afectadas por lo que les resta de vida.

Dos horas después de dosis orales únicas de clopidogrel se puede observar una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria. Las dosis repetidas de 75 mg por día de clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP en el primer día, y la inhibición alcanza un nivel estable entre el día 3 y el día 7. En condiciones estables el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg de clopidogrel por día estuvo entre el 40% y el 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado gradualmente retornan a los valores basales una vez interrumpido en tratamiento, generalmente en alrededor de 5 días.

### FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Después de dosis orales repetidas de 75 mg de clopidogrel (base), las concentraciones en plasma del compuesto originario que no tiene efecto inhibitorio sobre las plaquetas son muy bajas y por lo general inferiores al límite de cuantificación (0,00025 mg/l) después de pasadas 2 horas de la dosificación. El clopidogrel es ampliamente metabolizado por el hígado. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, que tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria (representa alrededor del 85% de los compuestos circulantes relacionados con la droga en el plasma)

Después de una dosis oral de clopidogrel marcado con C<sup>14</sup> en humanos, aproximadamente el 50 % se excretó en la orina y aproximadamente el 46 % en la heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante fue de 8 horas tanto después de la administración única como repetida. La unión covalente a las plaquetas fue equivalente al 2 % de la radioactividad, con una vida media de 11 días.

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 5557

GADOR S.A.  
  
ADELMIS F. ABENTACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.088



**Efectos de los alimentos:** la administración de clopidogrel con las comidas modificó en forma significativa la biodisponibilidad del clopidogrel según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

**Absorción y distribución:** el clopidogrel es rápidamente absorbido después de la administración oral de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel (base), con niveles máximos en plasma (aprox. 3 mg/l) del principal metabolito circulante alrededor de 1 hora después de la dosificación. La farmacocinética del principal metabolito circulante es lineal (concentraciones de plasma incrementadas en proporción a la dosis) dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de clopidogrel. La absorción es como mínimo del 50 %, evaluada sobre la base de la excreción urinaria de metabolitos relacionados con clopidogrel. El clopidogrel y su principal metabolito circulante se unen *in Vitro* en forma reversible a las proteínas del plasma humano (98% y 94% respectivamente).

**Metabolismo y eliminación:** tanto *in Vitro* como *in vivo*, el clopidogrel se hidroliza rápidamente a su derivado ácido carboxílico. En plasma y orina también se observa el glucurónido del derivado ácido carboxílico.

### Grupos poblacionales específicos

**Pacientes de edad avanzada:** las concentraciones en plasma del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas en ancianos ( $\geq 75$  años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes, pero estos niveles más elevados en plasma no estuvieron asociados con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangrado. No es necesario ajustar la dosificación para los ancianos.

**Pacientes con insuficiencia renal:** después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel por día, los niveles en plasma del principal metabolito circulante fueron inferiores en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) en comparación con sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue inferior (25%) que la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangrado fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel por día.

**Género:** no se observó una diferencia significativa de los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante entre hombres y mujeres. En un pequeño estudio que comparó hombres y mujeres, se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangrado. En el amplio estudio clínico controlado CAPRIE (clopidogrel vs. Aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos, por su sigla en Inglés) la incidencia de eventos clínicos de *outcome*, otros eventos clínicos adversos y parámetros de laboratorio anormales, fue similar en hombres y en mujeres.

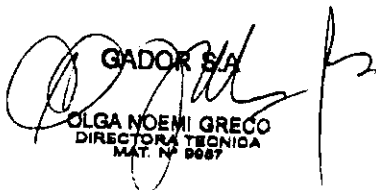
**Raza:** no se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.


### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se administra por vía oral, indistintamente con o sin alimentos.

#### Adultos y ancianos

**IM reciente, accidentes cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida.**

  
GADOR S/A  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MÁT. N° 5587

  
GADOR S/A  
ADELMO F. ABENIAGAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



La dosis diaria recomendada es de 75 mg una vez al día.

### **Síndrome coronario agudo**

En pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable/IM sin onda Q), clopidogrel se debe iniciar con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez por día. Se debe iniciar y continuar en combinación con la administración de AAS (75 mg - 325 mg, una vez al día). Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de sangrado, se recomienda que la dosis de AAS no sea mayor a 100 mg.

### **Niños y adolescentes**

La seguridad y eficacia no han sido determinadas en menores de 18 años de edad.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Insuficiencia hepática severa.  
Hemorragia patológica activa (por Ej.: úlcera péptica o hemorragia intracraneal).  
Lactancia.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas en el curso del tratamiento, considerar la realización de recuento de células sanguíneas y/u otras determinaciones que se estimen apropiadas (ver "Reacciones adversas"). Tal como ocurre con otros fármacos antiagregantes, administrar el clopidogrel con precaución en pacientes con riesgo de sangrado aumentado por traumatismo, cirugías y otras patologías y en pacientes que están siendo tratados con AAS, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa o trombolíticos.

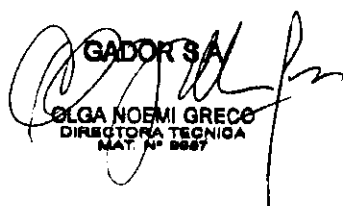
Los pacientes deberán ser estrictamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de sangrado (inclusive sangrado oculto), en especial durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras procedimientos cardíacos invasivos, cirugías. Debido al riesgo aumentado en sangrado, la coadministración de clopidogrel y warfarina deberá realizarse con extrema precaución.


Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se necesita un efecto antiplaquetario, suspender la administración de clopidogrel 5 a 7 días antes de la intervención.

En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico transitorio o *stroke*, y que tengan riesgo alto de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y clopidogrel mostró aumentar los sangrados mayores. Por lo tanto, tal asociación debe considerarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación probó ser beneficiosa.

El clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y debe administrarse con precaución en pacientes que presentan lesiones con propensión a sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares).

Tras la administración de clopidogrel, muy raramente se han comunicado casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en ocasiones luego de tratamiento corto. Ésta se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con alteraciones neurológicas, disfunción renal

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 8887

GADOR S.  
  
ADELMO F. ABENIÁCAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



o fiebre. La PTT es una condición potencialmente mortal cuyo tratamiento debe ser inmediato e incluir plasmaféresis.

Debido a la falta de información al respecto, no iniciar el tratamiento con clopidogrel dentro de los primeros días siguientes al infarto de miocardio en pacientes con infarto agudo con elevación del segmento ST.

Debido a la falta de información al respecto, el clopidogrel no puede recomendarse en caso de *stroke* isquémico agudo.

Hay experiencia terapéutica limitada con clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se lo debe utilizar con precaución en tales casos.

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágica. En consecuencia, el clopidogrel debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de clopidogrel sobre estas actividades es nula o insignificante.

### INTERACCIONES

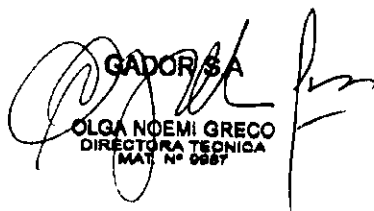
**Trombolíticos:** la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, rt-PA (activador tisular recombinante del plasminógeno) y heparina fue evaluada en pacientes con infarto de miocardio reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada luego de coadministración de rt-PA, heparina y AAS. La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y otros agentes trombolíticos no ha sido formalmente estudiada por lo que debe ser considerada con precaución.

**Inhibidores de la GP IIb/IIIa:** debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y los inhibidores de la FP IIb/IIIa, su administración concomitante deberá realizarse con precaución.

**Anticoagulantes inyectables (heparinas):** en un estudio clínico llevado a cabo en voluntarios sanos, el clopidogrel no indujo necesidad de modificar la dosis de heparina ni alteró los efectos de esta última sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de heparina y clopidogrel deberá realizarse con precaución.

**Antiinflamatorios no esteroides:** en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no está claro hasta el presente si existe incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la coadministración de clopidogrel y AINEs deberá realizarse con precaución (ver "Advertencias y precauciones").

**Otros tratamientos concomitantes:** se han realizado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacocinética y farmacodinámica. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o con ambos en forma conjunta. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

GADORSA  
  
 OLGA NOEMI GRECO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. N° 9887

GADORSA  
  
 ADELMO F. ABENIAQAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086



Los datos obtenidos en estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas del citocromo P450 (CYP), la CYP 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos tales como fenitoína, tolbutamida, torsemida, tamoxifeno, fluvastatin y AINEs, que son metabolizados por la CYP 2C9. Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos realizados indican que la fenitoína y la tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel en forma segura. Los pacientes enrolados en estudios clínicos recibieron una medicación concomitante por Ej.: diuréticos,  $\beta$ -bloqueante, IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), antagonistas de calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (inclusive insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas de la GP IIb/IIIa sin evidencias de interacciones adversas clínicamente significativas.

#### **Embarazo**

Se recomienda no administrar clopidogrel durante el embarazo dado que no se dispone de datos suficientes en mujeres embarazadas y que los estudios en animales no siempre pueden extrapolarse a los seres humanos. El médico tratante evaluará el riesgo/beneficio.

#### **Lactancia**

Debido a que muchas drogas se excretan en leche humana y al riesgo potencial de efectos adversos serios para los lactantes, deberá establecerse en cada caso la necesidad de suspender la lactancia o la droga. Los estudios efectuados en ratas indican que el clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si este fármaco es excretado en leche humana.

#### **Teratogénesis y trastornos de la fertilidad**

El clopidogrel de acuerdo a datos bibliográficos no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras y no fue teratogénico tanto en ratas como en conejos.

#### **Carcinogénesis**

Los estudios realizados no mostraron evidencias de carcinogenicidad atribuible al clopidogrel.

#### **Empleo en pacientes de edad avanzada**

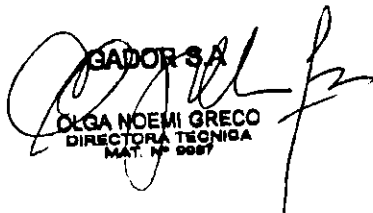
No requiere ajuste de dosis (Ver grupos poblacionales específicos-pacientes de edad avanzada" y "Posología y Modo de administración ")

#### **REACCIONES ADVERSAS**

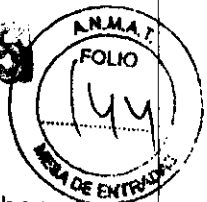
El clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con el AAS-325 mg/día. En estudios realizados, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, género o raza.

Los efectos adversos reportados más frecuentemente tanto para el grupo de clopidogrel como para el de AAS fueron: púrpura, contusiones y epistaxis.

Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival). La incidencia de

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 0007

GADOR S.A.  
  
ADELMO F. ABENIAGAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4 % en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5 % en pacientes que recibieron AAS.

En otros estudios no hubo diferencia significativas entre los grupos clopidogrel+AAS y placebo + AAS en el porcentaje de sangrado con riesgo de vida (2,2% vs. 1,8 % respectivamente) o de sangrados mortales (0,2 % vs. 0,2 %). Pero el riesgo de sangrados mayores, menores y otros sangrados fue significativamente más alto con clopidogrel + AAS, sangrados primeramente gastrointestinales, en los sitios de inyección y menores (5,1 % con clopidogrel +AAS vs. 2,5 % con placebo+AAS). La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1 % en ambos grupos.

El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel+AAS fue dosis-dependiente respecto del AAS (< 100 mg; 2,6 %; 100 - 200 mg; 3,5 %; >mg; 4,0 %).

El riesgo de sangrado (con riesgo de vida, y de sangrados mayores, menores y otros) disminuyó durante el curso del estudio.

No hubo ningún exceso de sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a by-pass coronario en pacientes que suspendieron la terapia más de cinco días antes de la cirugía (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs. 5,3% para el grupo placebo + AAS).

Los pacientes que permanecieron bajo tratamiento dentro de los 5 días previos al by-pass presentaron un porcentaje de eventos del 9,6 % para el grupo clopidogrel+AAS y 6,3% para el grupo placebo + AAS.

Se observó también: neutropenia severa (0,04%) tratados con clopidogrel y AAS (0,02%). Hubo un caso de anemia aplásica durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa fue del 0,2 % para clopidogrel y del 0,1 % para AAS.

**Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico**

Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.  
Raramente: vértigo.

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.  
Poco frecuentes: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal.

**Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación**

Poco frecuentes: aumento de tiempo de sangrado y disminución del recuento de plaquetas.

**Trastornos de piel y anexos**

Poco frecuentes: rash y prurito.

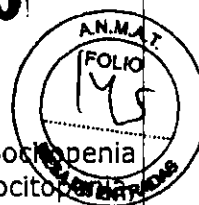
**Trastornos de sistema retículo-endotelial y de la fórmula leucocitaria**

Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 1887

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO AGENTAGAR  
APODERADO  
D.N.I. N° 7.094.088

25951



### **Trastornos del sistema linfático y sanguíneo**

Muy raramente: púrpura trombocitopénica trombótica trombocitopenia severa (recuento de plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/l$ ) granulocitopenia agranulocitosis, anemia y anemia/pancitopenia aplásica.

### **Trastornos del sistema inmunitario**

Muy raramente: reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.

### **Trastornos psiquiátricos**

Muy raramente: confusión, alucinaciones.

### **Trastornos del Sistema Nervioso**

Muy raramente: alteraciones del gusto.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Muy raramente: broncoespasmo, neumonitis intersticial.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy raramente: colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

### **Trastornos hepato-biliares**

Muy raramente: hepatitis, falla hepática aguda.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raramente: angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), rash eritematoso, urticaria, eccema y *Lichen Planus*.

### **Trastornos músculo-esqueléticos, óseos y del tejido conectivo**

Muy raramente: artralgia, artritis, mialgia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy raramente glomerulonefritis.

### **Trastornos generales y en el lugar de administración**

Muy raramente: fiebre.

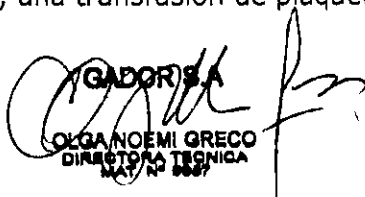
### **Análisis de laboratorio-evaluaciones diagnósticas**

Muy raramente: evaluación de función hepática anormal, incremento de la creatinina sanguínea.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosificación por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangrado y subsecuentes complicaciones hemorrágicas. En caso de observar sangrados, debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado.

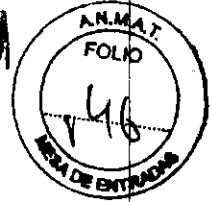
No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangrado, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

  
OLGADO S.A.  
OLGA NOEMI GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAY 1999

  
APODERADO  
D.N.I.: 4.994.999



7 5 9 5



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA DEL:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ - (011) 4962-6666 / 2247**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648 / 4658-7777**

**HOSPITAL FERNANDEZ - (011) 4808-2655 / 4801-7767**

**PRESENTACIONES**

Envases con 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

**CONSERVACIÓN**

Mantener en su envase original a temperatura ambiente, en lugar seco.

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**GADOR S.A.**

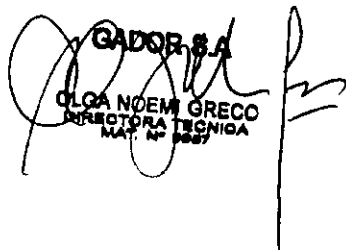
Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires, - Tel: 4858-9000.

Dirección Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

  
GADOR S.A.  
OLGA NOEM GRECO  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. N° 2887

  
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016870-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2595 de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GD 301.

Nombre/s genérico/s: CLOPIDOGREL.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: GD 301 .

Clasificación ATC: B01AC04.

Indicación/es autorizada/s: CLOPIDOGREL ESTA INDICADO PARA LA REDUCCION DE EVENTOS ATEROSCLEROTICOS EN LOS SIGUIENTES CASOS:

\* INFARTO DE MIOCARDIO (IM) RECIENTE, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR



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

(ACV) RECIENTE O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA. EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE IM RECIENTE (DESDE UNOS POCOS DIAS HASTA MENOS DE 35 DIAS) ACV RECIENTE (DESDE 7 DIAS HASTA MENOS DE 6 MESES), ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA ESTABLECIDA, SE HA DEMOSTRADO QUE CLOPIDOGREL REDUCE LA TASA DE EVENTOS FINALES COMBINADOS DE UN NUEVO ACV ISQUEMICO (FATAL O NO FATAL) NUEVO IM (FATAL O NO) Y OTRO TIPO DE MUERTE VASCULAR.  
\* SINDROME CORONARIO AGUDO (ANGINA INESTABLE MAYOR / IM SIN ONDA Q) INCLUSIVE AQUELLOS QUE DEBEN SER TRATADOS MEDICAMENTE Y LOS QUE DEBEN SER SOMETIDOS A INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA CON O SIN STENT O BAY PASS ARTERIAL CORONARIO).

Concentración/es: 97.87 MG de CLOPIDOGREL BISULFATO (EQUIVALENTE A 75 MG DE CLOPIDOGREL BASE).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOPIDOGREL BISULFATO (EQUIVALENTE A 75 MG DE CLOPIDOGREL BASE) 97.87 MG.

Excipientes: TALCO 13.34 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 67.6 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 28 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.62 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.05 MG, SIMETICONA 1.57 MG, LACTOSA ANHIDRA 70 MG, OPADRY BLANCO YS-1-7003 4.95 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

*MA*



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES POR 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 7, 10, 14, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.


Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30.C;  
hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **55571**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de **20 MAY 2010** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**2595**

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