

Clodrel

Clodigrel 75 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos Recubiertos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:
Clodigrel sulfato ácido (equivalente a 75,0 mg de clodigrel) 97,9 mg.
Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, talco, estearil-fumarato de sodio, polietilenglicol 6000, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, propilenglicol, dióxido de titanio, crospovidona, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Antitrombótico. Antiagregante plaquetario. (Cód. ATC = B01AC)

INDICACIONES:

Síndrome coronario agudo (SCA):

- En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST), incluyendo aquellos pacientes que tienen que ser tratados médicamente o que deban ser sometidos a revascularización coronaria, clodigrel ha mostrado una reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o ataque cerebral, así como también en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ataque cerebral e isquemia refractaria.

- En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, clodigrel ha demostrado una reducción en la tasa de muerte de cualquier causa y en el punto final combinado de muerte, reinfarto, o ataque cerebral. Se desconoce el beneficio de clodigrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria.

La duración óptima del tratamiento con clodigrel en pacientes con SCA no se conoce.

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

En pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, ACV reciente o enfermedad arterial periférica establecida, clodigrel ha mostrado una reducción en el punto final combinado de nuevo ACV isquémico (fatal o no fatal), nuevo infarto de miocardio (fatal o no fatal), y otras muertes de causa vascular.

Fibrilación auricular:

En pacientes con fibrilación auricular que tienen por lo menos un factor de riesgo cardiovascular, que no pueden recibir tratamiento con anticoagulantes de vitamina K y que tienen bajo riesgo de hemorragia, clodigrel en combinación con aspirina está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo ACV.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Clodigrel es un inhibidor selectivo e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

En estudios *in vivo* en animales se ha observado que clodigrel:

- Inhibe la formación del trombo en modelos de trombosis dependientes de plaquetas.

- Inhibe la trombosis por stent en varios modelos (potenciado por aspirina).

- Prolonga el tiempo de sangría.

- Inhibe el engrosamiento de la íntima después del daño endotelial.

- Potencia la actividad trombolítica de estreptoquinasa y alteplase (t-PA).

En estudios clínicos se ha demostrado que clodigrel reduce los eventos ateroescleróticos tales como infarto de miocardio, ACV isquémico y muerte vascular.

Mecanismo de acción:

Clodigrel, luego de su activación por biotransformación hepática mediada por CYP450 inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario. El ADP está presente en los gránulos densos dentro de las plaquetas y una vez liberado por secreción puede iniciar y reforzar la agregación. La agregación plaquetaria inducida por ADP involucra 3 tipos de receptores plaquetarios. La activación de los mismos resulta en un cambio en la forma de la plaqueta, el incremento del calcio intracelular y en última instancia el acople entre el fibrinógeno y su receptor plaquetario, el complejo glicoproteico GP IIb / IIIa, lo que da origen a la unión entre plaquetas adyacentes.

En dosis terapéuticas (75 mg/día), clodigrel impidió la unión de fibrinógeno, sin modificar el complejo glicoproteico (GP) IIb / IIIa en plaquetas provenientes de voluntarios sanos.

Clodigrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Clodigrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. Por consiguiente, las plaquetas expuestas a clodigrel se ven afectadas durante el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las plaquetas (aproximadamente 7-10 días).

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clodigrel produce, desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y 7 de tratamiento, con un nivel medio de inhibición de entre el 40% y el 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría gradualmente retornan a los valores basales luego de 5 - 7 días de interrumpido el tratamiento.

FARMACOCINETICA:

Absorción: clodigrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. El pico plasmático promedio de clodigrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml luego de una dosis oral única de 75 mg) se observó transcurridos 45 minutos de su administración. Estimaciones realizadas en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clodigrel indican que la absorción es como mínimo del 50%.

Distribución: *In vitro*, clodigrel y su metabolito principal circulante se unen de forma reversible a proteínas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo: clodigrel es una pro-droga. Sufre un importante metabolismo hepático, a través de dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas que conduce a su metabolito principal, inactivo, el derivado ácido carboxílico, que representa alrededor del 85% del compuesto circulante en plasma; y otra, una vía oxidativa mediada por CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 y CYP1A2, isoenzimas del CYP450, que conduce al metabolito activo, un derivado tiol, que se forma por oxidación de clodigrel a 2-oxo-clodigrel e hidrólisis subsiguiente. El metabolito activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, produciendo inhibición de la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en plasma. La cinética del metabolito principal circulante es lineal para el rango de dosis de clodigrel comprendido entre 50 y 150 mg.

La C_{max} del metabolito activo luego de una dosis única de ataque de 300 mg de clodigrel es el doble que la obtenida luego de cuatro días de dosis de mantenimiento con 75 mg/día. La C_{max} se alcanza aproximadamente luego de 30 a 60 minutos de la dosis. En el rango de dosis de 75 a 300 mg la farmacocinética del metabolito activo no es proporcional a la dosis.

Eliminación: luego de una dosis oral de clodigrel marcado con ^{14}C en humanos, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces durante los 5 días siguientes a la administración. Luego de una dosis única de 75 mg, clodigrel tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. La vida media del metabolito activo es de alrededor de 30 minutos.

Efecto de los alimentos: la administración de clodigrel con las comidas no modificó en forma significativa la biodisponibilidad de clodigrel según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas en pacientes de edad avanzada (> 75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes. No obstante, estos niveles más elevados en plasma no se asociaron con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clodigrel, los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante fueron menores en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina entre 5 y 15 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30 y 60 ml/min) en relación a voluntarios sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: el deterioro hepático leve a moderado parece enlentecer la biotransformación hepática de clodigrel pero no altera la disponibilidad del metabolito activo.

Tras la administración de dosis repetidas de clodigrel (75 mg/día) a pacientes con deterioro hepático severo, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en individuos sanos.

Género: en un pequeño estudio comparativo entre hombres y mujeres, se observó menor inhibición de la agregación plaquetaria mediada por ADP en mujeres.

Variabilidad farmacogenómica: el gen CYP2C19 se encuentra involucrado en la formación del metabolito activo de clodigrel y del metabolito intermedio 2-oxo-clodigrel. La farmacocinética y el efecto antiplaquetario del metabolito activo de clodigrel difieren de acuerdo al genotipo CYP2C19. Variantes genéticas de otras enzimas del sistema CYP450 pueden afectar también la formación del metabolito activo.

Las variables polimórfas del gen CYP2C19 se transmiten por herencia, y caracterizan a una parte de la población, la que según la alternancia en uno o en dos de los alelos, se encuentran clasificados como metabolizadores rápidos (con actividad enzimática normal), metabolizadores intermedios (con actividad enzimática reducida, no se alcanzan los niveles terapéuticos del metabolito activo en sangre) y metabolizadores lentos (sin actividad enzimática, sin actividad terapéutica independientemente de la dosis del fármaco).

El alelo CYP2C19*1 corresponde a la forma completamente funcional mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Las variantes CYP2C19*2 y *3 son las principales responsables de la reducción de la funcionalidad de los alelos en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos se asocian con ausencia o reducción del metabolismo pero son menos frecuentes, e incluyen, pero no se limitan a, CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8. Un paciente con la clasificación de metabolizador lento va a poseer dos alelos no funcionales. Las frecuencias poblacionales publicadas para los genotipos CYP2C19 metabolizadores lentos son aproximadamente: 2% para la población blanca, 4% para la población negra y 14% para la china.

Existen ensayos para determinar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Algunos estudios publicados sugieren que los metabolizadores intermedios tienen una menor exposición al metabolito activo y una disminución de los efectos antiplaquetarios.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarápidos, rápidos, intermedios y pobres), evaluó la farmacocinética de clodigrel y la respuesta antiagregante administrando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, por un total de 5 días (estado estacionario). No se observaron diferencias significativas en la exposición al metabolito activo, ni en la inhibición de la agregación plaquetaria entre metabolizadores ultrarápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores pobres, la exposición al metabolito activo disminuyó en un 63 - 71% comparado con los metabolizadores rápidos. Después de un régimen de 300 mg / 75 mg, la respuesta antiagregante disminuyó, en promedio, al 24% (a las 24 hs) y al 37% (día 5) en metabolizadores pobres, en comparación con el 39% (24 hs) y 58% (día 5) en metabolizadores rápidos y 37% (24 hs) y 60% (día 5) en metabolizadores intermedios. A dosis de 600 mg / 150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que la correspondiente a dosis de 300 mg / 75 mg para los metabolizadores lentos. La inhibición de la agregación plaquetaria fue del 32% (24 hs) y del 61% (día 5), valores mayores que los de metabolizadores pobres recibiendo 300 mg / 75 mg, y similares a los observados en los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 recibiendo 300 mg / 75 mg. No se ha establecido un régimen de dosis apropiado para esta población.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Síndrome coronario agudo (SCA)

Clodigrel puede administrarse con o fuera de las comidas.

- Para pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, iniciar con una dosis única oral de carga de 300 mg de clodigrel, en combinación con una dosis de aspirina (75-325 mg, una vez al día). Continuar con 75 mg, una vez por día en combinación con aspirina. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Datos surgidos de ensayos clínicos mostraron beneficios hasta los 12 meses.

- Para pacientes con SCA con elevación del ST, la dosis recomendada de clodigrel es 75 mg, una vez por día, administrado en combinación con una dosis de aspirina (75-325 mg una vez al día), con o sin trombolíticos. El tratamiento con clodigrel puede iniciarse con o sin dosis de carga.

Infarto de miocardio reciente, ACV reciente, o enfermedad arterial periférica establecida

La dosis recomendada de clodigrel es 75 mg, una vez por día, con o fuera de las comidas.

Fibrilación auricular

La dosis recomendada de clodigrel es 75 mg, una vez por día en combinación con aspirina (75-100 mg diarios).

Metabolizadores lentos del CYP2C19

La categoría metabolizador lento del CYP2C19 está asociada con una menor respuesta antiplaquetaria de clodigrel. Sin embargo, un régimen de dosis elevadas (600 mg de dosis de ataque seguido de 150 mg, una vez por día) puede incrementar la respuesta antiplaquetaria. No se ha establecido un régimen de dosis apropiado para los pacientes que se encuentran dentro de esta categoría.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrado (como úlcera gastroduodenal activa). Hemorragia intracraneal. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT):

Se ha reportado PTT, en algunos casos fatal, luego del uso de clodigrel, a veces luego de un corto período de exposición (< 2 semanas). PTT es una condición severa que requiere tratamiento urgente incluyendo

plasmaféresis (remoción del plasma). Se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos (glóbulos rojos fragmentados) en el frotis de sangre periférica, hallazgos neurológicos, disfunción renal, y fiebre (véase Reacciones Adversas).

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, (como rash, angioedema y reacciones hematológicas) en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel, incluidos pacientes que sufrieron reacciones alérgicas y/o hematológicas con otra tienopiridina.

PRECAUCIONES:

Disminución de la actividad antiplaquetaria debido a deficiencias en la función de CYP2C19: clopidogrel es una prodroga. La inhibición de la agregación plaquetaria de clopidogrel es enteramente debida a su metabolito activo. El metabolismo de clopidogrel hacia su metabolito activo puede verse afectado por variaciones genéticas en CYP2C19 y por la administración de medicación concomitante que pudiera interferir con CYP2C19. Evitar el uso concomitante de clopidogrel e inhibidores fuertes o moderados de CYP2C19. La coadministración de clopidogrel con omeprazol, un inhibidor moderado de CYP2C19, reduce la actividad farmacológica de clopidogrel si se administran en forma conjunta o con 12 horas de separación.

Riesgo general de sangrado: del mismo modo que con otros fármacos antiplaquetarios, clopidogrel debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debido a traumatismos, cirugía u otras situaciones patológicas. Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 5 días antes de la intervención.

Las tienopiridinas, como clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria por el tiempo de vida de la plaqueta (7-10 días), por lo que omitir una dosis no será útil en el manejo del sangrado o en el riesgo asociado con un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media del metabolito activo del clopidogrel es corta, puede ser posible restaurar la hemostasis por la administración exógena de plaquetas. La administración de plaquetas por transfusión dentro de las cuatro horas de la dosis de ataque o dentro de las dos horas de la dosis de mantenimiento puede ser menos efectiva.

Discontinuación del tratamiento:

Evitar interrupciones durante el tratamiento con clopidogrel. Si debe ser temporalmente discontinuado, volver a comenzar tan pronto como sea posible. La discontinuación puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Pacientes con accidente isquémico transitorio reciente (AIT) o ACV:

En pacientes con AIT o ACV que presentan riesgo elevado de eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aspirina y clopidogrel no ha mostrado ser más efectiva que clopidogrel solo, pero la combinación ha mostrado incrementar el sangrado.

Debido al posible aumento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de clopidogrel con aspirina, AINEs, heparina o trombolíticos debe realizarse con precaución (véase *Interacciones medicamentosas*).

Riesgo de hemorragia gastrointestinal: clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con propensión a sangrar (particularmente, gastrointestinales e intraoculares). Las drogas que podrían inducir tales lesiones (como aspirina y AINEs) se deben utilizar con precaución en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel (véase *Interacciones medicamentosas*).

En un estudio comparativo doble-cego multicéntrico con aspirina en pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos: CAPRIE, el tratamiento con clopidogrel se asoció con hemorragia gastrointestinal en un 2,0% de los pacientes vs el 2,7% en los tratados con aspirina.

Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: la experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, clopidogrel debe utilizar-

se con precaución en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

Embarazo: los estudios de reproducción en ratas y conejos no han revelado efectos en cuanto a reducción de la fertilidad o daño fetal debidos a clopidogrel. No obstante, dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se desaconseja la administración de clopidogrel durante el embarazo. Su uso durante el embarazo debería limitarse sólo al caso en que es claramente necesario. Categoría B.

Lactancia: los estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que numerosas drogas pasan a la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, dependiendo de la importancia de la droga para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

- **Drogas metabolizadas por CYP2C19:**

Las drogas metabolizadas por CYP2C19 podrían desplazar del sitio de acción enzimático a clopidogrel, y según la intensidad intrínseca de cada droga para inducir este desplazamiento, se tendrá un efecto clínico significativo o no sobre clopidogrel.

Drogas metabolizadas por CYP2C19

IBPs	Antiepilépticos	Otros
Omeprazol	Diazepam	Amitriptilina, Fluvoxamina
Lansoprazol, Esomeprazol	Fenitoína	Fluoxetina, Clomipramina, Etravirina
Pantoprazol	Fenobarbital	Moclobemida, Ciclofosfamida
	Felbamato	Voriconazol, Fluconazol, Progesterona
		Ticlopidina, Ciprofloxacina, Cimetidina
		Carbamazepina, Oxcarbazepina
		Cloranfenicol, Ketoconazol

- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs):

Omeprazol:

Omeprazol administrado en forma conjunta con clopidogrel reduce a la mitad el efecto antiagregante de este último al bloquear la formación de su metabolito activo. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúen como antagonistas de los receptores H2 (como ranitidina, famotidina, nizatidina) o sales y bases neutralizantes por su efecto buffer.

En un estudio clínico cruzado se administró a 72 sujetos sanos clopidogrel solo (300 mg dosis de ataque, seguido de 75 mg/día) y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición del metabolito activo de clopidogrel se redujo entre el 46% (día 1) y el 42% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron en forma conjunta. El promedio de inhibición de la agregación plaquetaria con el tratamiento conjunto disminuyó entre el 47% (día 1) y el 30% (día 5).

En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos del día no previene su interacción.

Pantoprazol:

En un estudio clínico empleando clopidogrel (300 mg como dosis de ataque, seguido de 75 mg/día) y pantoprazol (80 mg/día) - un IBP

con menor actividad inhibitoria de CYP2C19 que omeprazol - durante 5 días, el tratamiento conjunto mostró reducciones en la concentración plasmática del metabolito activo y en el grado de inhibición plaquetaria 15% (día 1) y 11% (día 5) con respecto a la administración de clopidogrel solo, aunque las mismas fueron inferiores a las observadas con omeprazol.

- Aspirina:

La aspirina no modifica la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP; clopidogrel potencia el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de aspirina dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por clopidogrel. No se ha establecido la seguridad de la administración crónica concomitante de aspirina y clopidogrel.

- Heparina:

En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración conjunta de clopidogrel y heparina no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. No obstante, no habiéndose establecido la seguridad de esta combinación, la administración concomitante debe realizarse con precaución.

- Antiinflamatorios no esteroides (AINEs):

La administración conjunta de clopidogrel y AINEs incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, deberá realizarse con precaución.

- Warfarina (sustrato CYP2C9):

A pesar de que la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) o el RIN en pacientes con tratamiento prolongado con warfarina, la coadministración con clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragias a causa de efectos sobre la hemostasis, independientes de CYP2C9.

- Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa:

La administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y clopidogrel debe realizarse con precaución.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN):

Los ISRS e IRSN afectan a la activación plaquetaria incrementando el riesgo de hemorragia, por lo tanto, la administración concomitante de clopidogrel y ISRS o IRSN debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes:

No se han evidenciado interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas tras la administración concomitante de clopidogrel y atenolol, nifedipina, o ambos (atenolol y nifedipina). Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la coadministración de fenobarbital o estrógenos.

No se observaron modificaciones en la farmacocinética de digoxina o teofilina debidos a la coadministración de clopidogrel.

Los antiácidos no modifican la absorción de clopidogrel.

Estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad de CYP2C9. Este hecho podría provocar el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos como fenitoína, tamoxifeno, torasemida, fluvastatina, tolbutamida y muchos AINEs, que son metabolizados por el CYP2C9.

Además de los estudios sobre interacciones específicas antes citados los pacientes que ingresaron a ensayos clínicos con clopidogrel recibían una variedad de medicaciones concomitantes que incluyeron diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas cálcicos, drogas hipocolesterolemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilepticos y tratamiento hormonal de reemplazo sin evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 54.000 pacien-

tes, incluyendo más de 21.000 pacientes tratados por 1 año o más. A continuación se mencionan las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en ensayos donde se compara clopidogrel más aspirina versus placebo más aspirina y ensayos comparativos entre clopidogrel y aspirina solos.

- **Sangrado:** en el estudio CURE, la administración conjunta de clopidogrel con aspirina estuvo asociada a un incremento de sangrado (principalmente gastrointestinal y en los sitios de punción) en comparación con placebo más aspirina. La incidencia de hemorragia intracraneana (0.1%) y de hemorragias fatales (0.2%) fue similar en ambos grupos. Otros eventos de sangrado reportados con mayor frecuencia en el grupo tratado con clopidogrel fueron epistaxis, hematuria y equimosis.

El 92% de los pacientes en este estudio recibieron heparina o heparina de bajo peso molecular y el índice de sangrado en estos pacientes fue similar al resultado global.

En el estudio COMMIT, los índices de sangrado fueron similares en los grupos tratados con clopidogrel y placebo (ambos grupos de tratamiento recibieron aspirina).

En el estudio CAPRIE, la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 2,0% en los pacientes tratados con clopidogrel, requiriendo hospitalización un 0,7%. En pacientes que recibieron aspirina, los porcentajes respectivos fueron del 2,7% y 1,1%. La incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,4% para clopidogrel comparado con el 0,5% para aspirina. Otros efectos hemorrágicos reportados más frecuentemente en el grupo tratado con clopidogrel fueron: epistaxis y hematoma. Asimismo, se reportó prurito.

Reacciones adversas postcomercialización:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.

- **Trastornos del sistema linfático o sanguíneo:** agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, hemofilia A adquirida.

- **Trastornos digestivos:** hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace fatal, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis, úlcera gastro-duodenal, diarrea.

- **Trastornos generales:** fiebre, hemorragia de la herida quirúrgica.

- **Trastornos hepatobiliares:** falla hepática aguda, hepatitis (no infecciosa), resultados anormales en las pruebas de función hepática.

- **Trastornos del sistema inmune:** reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, enfermedad del suero.

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** hemorragia musculoesquelética, mialgia, artralgia, artritis.

- **Trastornos del sistema nervioso:** trastornos del sabor, hemorragia intracraneal fatal, cefalea.

- **Trastornos oculares:** sangrado ocular (conjuntival, ocular, retinal).

- **Trastornos psiquiátricos:** confusión, alucinaciones.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** broncoespasmo, neumonitis intersticial, hemorragia del tracto respiratorio, neumonía eosinofílica.

- **Trastornos urinarios y renales:** glomerulopatía, niveles de creatinina incrementados.

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** rash maculopapular, eritematoso o exfoliativo, urticaria, dermatitis bullosa, eczema, epidermolisis tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, reacciones de hipersensibilidad medicamentosa, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, hemorragias cutáneas, liquen plano, prurito generalizado.

- **Trastornos vasculares:** vasculitis, hipotensión.

SOBREDOSIFICACION:

Una única dosis oral de clopidogrel de 1500 o 2000 mg/kg fue letal para ratones y ratas, siendo la dosis letal para monos de 3000 mg/kg. Los síntomas de toxicidad aguda fueron vómitos (en monos), postración, dificultad respiratoria, y hemorragia gastrointestinal en todas las especies.

Se ha comunicado un solo caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años quien tomó una dosis única de 1050 mg de clopidogrel (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se produjeron efectos adversos asociados. No se aplicó tratamiento específico y la paciente se recuperó sin secuelas.

No se observaron reacciones adversas tras la administración oral única de 600 mg de clopidogrel a individuos sanos (equivalente a 8 comprimidos de 75 mg). El tiempo de sangría aumentó en un factor de 1,7 similar al observado con dosis terapéuticas de 75 mg/día.

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, puede ser adecuado realizar una transfusión de plaquetas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777)

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

PRESENTACION:

Envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

75

Comprimidos redondos, color rosa, codificados en una cara con "75".

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.



Este Medicamento es Libre de Gluten

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.282

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Mayo 2015.



Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000172