

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, antiepilépticos 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 comparó 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/panцитopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, hemofilia A adquirida.

- *Trastornos digestivos:* hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con desenlace fatal, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o infolictica), 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, neumonia 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 del:

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.282

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

<p>Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable 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.</p>

Ultima revisión: Mayo 2015.


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

7000070