

Clodrel

Clodogrel 75 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

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

ACCION TERAPEUTICA:

Antitrombótico. Antiagregante plaquetario.
(Cód. ATC B01AC04)

INDICACIONES:

Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos: Síndrome coronario agudo (SCA):

- En pacientes adultos con SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo aquellos que tienen que ser tratados médicamente o que deban ser sometidos a revascularización coronaria, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

- En pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

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

En pacientes con infarto de miocardio reciente (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), ACV reciente (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o enfermedad arterial periférica establecida.

En pacientes con moderado a alto riesgo de ataque isquémico transitorio (AIT) o ACV isquémico menor, dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular:

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen por lo menos un factor de riesgo cardiovascular, que no pueden recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y que tienen bajo riesgo de hemorragia, en combinación con AAS.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES ACCION FARMACOLOGICA

Clodogrel es un inhibidor selectivo e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina (ADP).

Mecanismo de acción:

Clodogrel, luego de su activación por biotransformación hepática mediada por CYP450 inhibe en forma selectiva la unión del difosfato de adenosina 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), clodogrel impidió la unión de fibrinógeno sin modificar al complejo glicoproteico (GP) IIb/IIIa en plaquetas provenientes de voluntarios sanos.

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

Clodogrel actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP. Por consiguiente, las plaquetas expuestas a clodogrel 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 clodogrel 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 3-7 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: clodogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. El pico plasmático promedio de clodogrel 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 clodogrel indican que la absorción es como mínimo del 50%.

Distribución: *in vitro*, clodogrel 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: clodogrel es una prodroga. 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 citocromo P450, que conduce al metabolito activo, un derivado tiol, que se forma por oxidación de clodogrel a 2-oxo-clodogrel 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 clodogrel comprendido entre 50-150 mg.

La C_{max} del metabolito activo luego de una dosis única de ataque de 300 mg de clodogrel es el doble que la obtenida luego de 4 días de dosis de mantenimiento con 75 mg/día. La C_{max} se alcanza aproximadamente luego de 30-60 minutos de la dosis. En el rango de dosis de 75-300 mg la farmacocinética del metabolito activo no es proporcional a la dosis.

Eliminación: luego de una dosis oral de clodogrel 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, clodogrel 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 clodogrel con las comidas no modificó en forma significativa la biodisponibilidad de clodogrel según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

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.

Insuficiencia renal: tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clodogrel, los niveles plasmáticos del principal metabolito circulante fueron menores en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina entre 5-15 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30-60 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 de leve a moderado parece enlentecer la biotransformación hepática de clodogrel pero no altera la disponibilidad del metabolito activo.

Tras la administración de dosis repetidas de clodogrel (75 mg/día) en 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 clodogrel y del metabolito intermedio 2-oxo-clodogrel. La farmacocinética y el efecto antiplaquetario del metabolito activo de clodogrel 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 encontrarán 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 clopidogrel 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 horas) y al 37% (al día 5) en metabolizadores pobres en comparación con el 39% (24 horas) y 58% (día 5) en metabolizadores rápidos y 37% (24 horas) 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 horas) 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Prevencción secundaria de acontecimientos aterotrombóticos: SCA:

- *Sin elevación del segmento ST:* se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes < 75 años cuando esté prevista una intervención coronaria percutánea. Se debe continuar el tratamiento con clopidogrel con una dosis de 75 mg/día, en combinación con una dosis de AAS (75-325 mg/día). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis no sea superior a 100 mg. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Datos surgidos de estudios clínicos mostraron beneficios hasta los 12 meses. Se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses.

- *Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:* la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg/día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg en combinación con una dosis de AAS, con o sin trombolíticos.

En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar la dosis de carga.

El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y se debe continuar durante al menos 4 semanas.

Infarto de miocardio reciente, ACV reciente o enfermedad arterial periférica establecida: la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg/día.

Pacientes con moderado a alto riesgo de ataque isquémico transitorio (AIT) o ACV isquémico menor, dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico: se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y continuar con 75 mg/día en combinación con AAS (75-100 mg diarios). El tratamiento combinado de clopidogrel junto con AAS se debe iniciar dentro de las 24 horas después del evento y se debe continuar durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

Prevencción de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular: la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg/día en combinación con AAS (75-100 mg diarios).

Metabolizadores lentos del CYP2C19: la categoría, metaboliza-

do lento de CYP2C19, está asociada con una menor respuesta antiplaquetaria a clopidogrel. Sin embargo, un régimen de dosis elevadas (600 mg de dosis de ataque seguido de 150 mg, una vez al 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.

Modo de administración:

Los comprimidos se pueden administrar con o sin alimentos.

Omisión de dosis:

Se aconseja seguir el siguiente esquema:

- *Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado de la toma:* los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y luego tomar la dosis siguiente en el momento que este programado.

- *Después de las 12 horas:* los pacientes deben continuar con la siguiente toma en el momento programado. No tomar doble dosis para compensar la dosis individual perdida (no ingiera más de 1 dosis).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a clopidogrel o a cualquiera de los componentes del producto.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa (como úlcera péptica o hemorragia intracranial).

ADVERTENCIAS:

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): se ha reportado PTT, en algunos casos fatal, luego del uso de clopidogrel, a veces luego de un corto período de exposición (< 2 semanas). PTT es una condición severa que requiere tratamiento urgente, incluyendo plasmáferesis (intercambio 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).

Hemofilia adquirida: se han notificado casos de hemofilia adquirida luego de la administración de clopidogrel. Se debe considerar una hemofilia adquirida en aquellos casos en que se ha confirmado una prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas, y el tratamiento con clopidogrel se debe interrumpir.

PRECAUCIONES:

Hemorragia y trastornos hematológicos: debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, si durante el tratamiento aparecen síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. 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, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2 o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inductores potentes de CYP2C19 u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia (como pentoxifilina). Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia (incluyendo hemorragia oculta) especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o luego de un procedimiento cardíaco invasivo o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagu-

lantes orales, debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias.

Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico o a su odontólogo, que están bajo tratamiento con clopidogrel.

Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

No se recomienda el uso de clopidogrel en dosis de carga de 600 mg en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en pacientes \geq 75 años de edad, debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

CYP2C19: en pacientes metabolizadores lentos de CYP2C19, a dosis recomendadas de clopidogrel, la cantidad de metabolito activo es menor produciéndose un efecto en la función plaquetaria menor. Dado que clopidogrel se metaboliza parcialmente por CYP2C19, en su metabolito activo, el uso de medicamentos que inhiben la función de esta enzima podría reducir los niveles de metabolito activo de clopidogrel. Por lo tanto, no se recomienda el uso de terapias concomitantes con inhibidores fuertes o moderados de CYP2C19. A su vez es esperable que el uso de medicamentos que inducen la actividad de CYP2C19 den lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y puedan potenciar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19 (véase Interacciones medicamentosas).

Reacciones cruzadas entre tienopiridinas: se debe evaluar a los pacientes si tienen antecedentes de hipersensibilidad a las tienopiridinas (como clopidogrel, prasugrel, ticlopidina) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre estas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves como: rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas (como trombocitopenia, neutropenia). Los pacientes que han tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción alérgica a otra tienopiridina. Por lo tanto, se aconseja monitorear los signos de hipersensibilidad en estos pacientes.

Infarto cerebral isquémico reciente:

Inicio de la terapia:

- En pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, la terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse después de no más de 24 horas de la aparición del evento.

- No hay datos en cuanto a la relación riesgo beneficio de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo de moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracranial (no traumática).

- En pacientes con ACV isquémico no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse solo después de los primeros 7 días del evento.

Pacientes con ACV isquémico no menor (NIHSS > 4): ante la falta de datos, no se recomienda el uso de terapia antiplaquetaria dual. **ACV isquémico menor reciente o AIT de riesgo moderado a alto en pacientes para los que está indicada o planifi una intervención:**

no hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes para los que está indicada endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular o en aquellos con trombólisis o terapia anticoagulante programada. Por lo tanto, no se recomienda la terapia antiplaquetaria dual en estas situaciones.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: la experiencia con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por lo tanto, clopidogrel se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia renal: la experiencia con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en la población pediátrica.

Embarazo: 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 ni bien controlados en mujeres embarazadas, se recomienda no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Estudios en animales han demostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Interacciones medicamentosas:

- **Inductores de CYP2C19:** debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por CYP2C19, es esperable que el uso de medicamentos que inducen la actividad de esta enzima produzca un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. Rifampicina, un inductor potente de CYP2C19, produce un aumento en el nivel de metabolito activo de clopidogrel y una inhibición de plaquetas, aumentando especialmente el riesgo de sangrado.

- **Inhibidores de CYP2C19:** el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima podría reducir los niveles del metabolito activo de clopidogrel y por ende su eficacia clínica. No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP2C19 (como omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina, cloranfenicol).

- **Inhibidores de la bomba de protones:** la administración de omeprazol 80 mg/día, junto con clopidogrel o con un intervalo de 12 horas entre ambos fármacos, provocó una disminución en la exposición del metabolito activo de clopidogrel, de un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). Este descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria en un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento).

Se espera que esomeprazol produzca una interacción similar con clopidogrel.

En estudios, se han obtenido datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética/farmacodinámica en términos de acontecimientos cardiovasculares importantes. No se recomienda el uso de terapias concomitantes de omeprazol o de esomeprazol junto a clopidogrel.

Con pantoprazol y lansoprazol se han observado disminuciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito activo de clopidogrel. Durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg/día, las concentraciones plasmáticas del metabolito activo disminuyeron en un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento). Este descenso se asoció con una reducción

de la inhibición media de la agregación plaquetaria de un 15% y un 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado junto con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H2 o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

- **Ácido acetilsalicílico (AAS):** el AAS no modifica la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP; clopidogrel potencia el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS, dos veces al día durante 24 horas, no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y AAS, que conlleve a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución. No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año.

- **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. Heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. No obstante, es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la administración concomitante debe realizarse con precaución.

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel con agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** la administración conjunta de clopidogrel y AINEs incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, deberá realizarse con precaución.

- **Anticoagulantes orales:** 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 con ISRS o IRSN debe realizarse bajo estrecha vigilancia.

Otros medicamentos:

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

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

- Estudios realizados demostraron que fármacos, como fenitoína,

y tolbutamida, que son metabolizados por CYP2C9, se pueden administrar con clopidogrel de forma segura.

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

- **Sustratos CYP2C8:** se ha observado que, en voluntarios sanos, clopidogrel incrementa la exposición de repaglinida. En estudios *in vitro*, se ha observado un aumento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucurónico de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

- **Terapia antirretroviral potenciadora:** se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo de clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria (en pacientes que reciben tratamientos antirretrovirales como ritonavir o cobicistat). La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por lo tanto, se aconseja no usar concomitantemente clopidogrel con terapia antirretroviral potenciadora.

- **Opioides:** al igual que con otros inhibidores orales de P2Y12, el uso concomitante de agonistas opioides, retrasa y reduce la absorción de clopidogrel, lo que provoca una disminución en la exposición a sus metabolitos. Se puede considerar el uso de un agente antiplaquetario parenteral, en pacientes con síndrome coronario agudo que requieren la coadministración de morfina u otros agonistas opioides.

- **Rosuvastatina:** se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición de rosuvastatina. Tras la administración de una dosis de 300 mg de clopidogrel, el ABC aumenta en 2 veces y el C_{max} en 1,3 veces. En cambio, tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg, el ABC aumenta en 1,4 veces y la C_{max} no se ve afectada.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 pacientes tratados por 1 año o más. A continuación, se mencionan las reacciones adversas clínicamente importantes observadas en estudios donde se compara clopidogrel + AAS vs. placebo + AAS y estudio comparativos entre clopidogrel y AAS solos.

En estudios clínicos, así como durante la experiencia de postcomercialización, hemorragia fue la reacción adversa más frecuentemente notificada, principalmente durante el primer mes de tratamiento.

- Sangrado:

En el estudio CURE, la administración conjunta de clopidogrel con AAS estuvo asociada a un incremento de sangrado (principalmente gastrointestinal y en los sitios de punción) en comparación con placebo + AAS. La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y de hemorragias fatales (0,2%) fue similar en ambos grupos. En pacientes que interrumpieron el tratamiento por más de 5 días antes de una cirugía de bypass aorto-coronario, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + AAS, en los 7 días posteriores a la cirugía, mientras que, pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción

adversa fue del 9,6% para clopidogrel + AAS y del 6,3% para placebo + AAS. Otros eventos de sangrado reportados con mayor frecuencia en el grupo tratado con clopidogrel, fueron: epistaxis, hematuria y equimosis.

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

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 AAS, los porcentajes respectivos fueron del 2,7% y 1,1%. La incidencia de hemorragia intracraneal fue 0,4% para clopidogrel (vs. el 0,5% para AAS). Pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar para clopidogrel y para AAS.

En el estudio CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo clopidogrel + AAS vs. el grupo placebo + AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre ambos grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes, definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina.

En el estudio ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo clopidogrel + AAS que en el grupo placebo + AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal (5,3% grupo clopidogrel + AAS; 3,5% grupo placebo + AAS) y principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs. 1,8%). Las hemorragias intracraneales fueron mayores en el grupo clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% y 0,8%, respectivamente).

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos, fueron:
Hematológicas: Poco frecuentes: trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia; **Raras:** neutropenia (incluyendo neutropenia grave); **Muy raras:** púrpura trombótica trombocitopénica, anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, anemia, hemofilia A adquirida, granulocitopenia.

Inmunológicas: **Muy raras:** enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, síndrome de insulina autoinmune que puede conducir a una hipoglucemia grave especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa); **De frecuencia desconocida:** hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel).

Psiquiátricas: **Muy raras:** alucinaciones, confusión.

Neurológicas: **Poco frecuentes:** hemorragia intracraneal, cefalea, parestesias, mareo. **Muy raras:** alteración del gusto, ageusia.

Oculares: **Poco frecuentes:** hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).

Auditivas: **Raras:** vértigo.

Cardíacas: **De frecuencia desconocida:** síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel.

Vasculares: **Frecuentes:** hematoma; **Muy raras:** hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.

Respiratorios: **Frecuentes:** epistaxis; **Muy raras:** hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Gastrointestinales: **Frecuentes:** hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia; **Poco frecuentes:** úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, constipación, flatulencia; **Raras:** hemorragia retroperitoneal; **Muy raras:** hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Hepatobiliares: **Muy raras:** insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

Dermatológicas: **Frecuentes:** hematomas; **Poco frecuentes:** erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura); **Muy raras:** dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, líquen plano.

Musculoesqueléticas: **Muy raras:** hemorragia musculoesquelética (hemartrosis) artritis, artralgia, mialgia.

Reproductivas: **Raras:** ginecomastia.

Renales: **Poco frecuentes:** hematuria; **Muy raras:** glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica.

Otras: **Frecuentes:** sangrado en el lugar de inyección; **Muy raras:** fiebre.

De laboratorio: **Poco frecuentes:** aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

SOBREDOSIFICACION:

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar una prolongación del tiempo de sangría, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas.

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 (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

TE (011) 4962-2247 / 6666

PRESENTACION:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

(75) Comprimido redondo, color rosa, con el número 75 inscripto en una de sus caras.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: 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.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires



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.

Última revisión: Marzo 2024



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000237