



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLOPIDOGREL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos
Código ATC: B01AC.04

3.1. Farmacodinamia

El clopidogrel es un derivado tienopiridina con efecto antiagregante plaquetario. Luego de su administración oral es transformado enzimáticamente en un metabolito activo que antagoniza la unión de adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y consecuente activación (ADP mediada) del complejo glicoprotéico IIb/IIIa. Como dicho complejo actúa como receptor de fibrinógeno, su inactivación impide la unión del fibrinógeno a la plaqueta, y, como resultado, se inhibe la agregación. Debido a que la unión del metabolito activo del clopidogrel al receptor P2Y₁₂ es irreversible, la plaqueta expuesta queda inhabilitada por el resto de su vida biológica (aproximadamente 7-10 días), siendo necesaria la generación de nuevas plaquetas para la recuperación funcional.

La administración diaria de clopidogrel (75 mg/día) produce una inhibición de la agregación plaquetaria apreciable desde el primer día, que aumenta progresivamente hasta alcanzar un valor de 40-60% de inhibición (en el estado estable) a los 3-7 días. Tras la suspensión del tratamiento la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornan a sus valores basales en aproximadamente 5 días.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración oral el clopidogrel se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones séricas máximas en 45 minutos y un inicio del efecto antiagregante plaquetario apreciable a las 2 horas.

La absorción estimada es de al menos un 50% de la dosis ingerida y no se altera por la presencia de alimentos.

Se une a proteínas plasmáticas en un 98% y se metaboliza extensamente en el hígado a través de dos rutas metabólicas; una mediada por esterasas que da lugar por hidrólisis a un derivado carboxílico inactivo que representa el 85% de los metabolitos circulantes y otra mediada por enzimas del citocromo P₄₅₀ que genera un metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel, que se une a los receptores plaquetarios e inhibe la agregación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ensayos *in vitro* revelan que esta ruta está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6.

Se excreta en aproximadamente un 50% por la orina y 46% con las heces. Tras la administración de una dosis de 75 mg, su vida media de eliminación fue de 6 horas y de 30 minutos la del metabolito activo.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los ensayos con animales de experimentación no hubo evidencias de potencial mutagénico o carcinogénico asociado al prasugrel. En los ensayos de reproducción no se registraron efectos fetotóxicos, teratogenicidad ni trastornos de la fertilidad.

4. INDICACIONES

- Tratamiento preventivo de los eventos isquémicos vasculares en pacientes con historia de enfermedad aterosclerótica sintomática.
- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- Terapia antiplaquetaria combinada en pacientes sometidos a implante de *stent* coronario.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, asociado a ácido acetilsalicílico con o sin tratamiento con trombolíticos.
- Prevención de eventos trombóticos cerebrovasculares en fibrilación auricular en pacientes con riesgo de eventos vasculares.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Las dosis señaladas a continuación corresponden sólo a pacientes adultos.

Tratamiento preventivo de los eventos isquémicos vasculares en pacientes con historia de enfermedad aterosclerótica sintomática: 75 mg una vez al día.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg una vez al día, asociado a ácido acetilsalicílico 75-325 mg.

Terapia antiplaquetaria combinada en pacientes sometidos a implante de Stent coronario: Dosis de carga de 300 mg, antes del procedimiento, seguida de 75 mg una vez al día, asociado a ácido acetilsalicílico 75-325 mg.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, asociado a ácido acetilsalicílico con o sin tratamiento con trombolíticos: 75 mg una vez al día asociado a ácido acetilsalicílico 75-325 mg.





Prevención de eventos trombóticos cerebrovasculares en fibrilación auricular en pacientes con riesgo de eventos vasculares: 75 mg una vez al día, asociado a ácido acetilsalicílico 100 mg.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar eventos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación. La administración de dosis diarias de 75 mg de clopidogrel a pacientes con valores de depuración de creatinina entre 5 y 15 ml/minuto produjo una inhibición de la agregación plaquetaria 25% menor a la observada en sujetos sanos, pero el tiempo de sangrado resultó similar.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación. Tras la administración de dosis diarias de 75 mg de clopidogrel a pacientes con insuficiencia hepática la inhibición plaquetaria ADP-inducida y el tiempo de sangrado fueron similares a los observados en sujetos sanos.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación. La respuesta terapéutica del clopidogrel en pacientes de edad avanzada es similar a la registrada en pacientes jóvenes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.

Raras: Neutropenia.

Frecuencia no conocida: Púrpura trombótica trombocitopénica, anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia.





Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.

Poco frecuentes: Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencia.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal eventualmente fatal, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepato-biliares

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis no infecciosa, alteración en las pruebas de función hepática, ictericia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Hematuria.

Frecuencia no conocida: Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hematomas.

Frecuencia no conocida: Hemorragia grave, vasculitis, hipotensión.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal (en algunos casos fatal), cefalea, parestesias, mareos.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, confusión, alteración del gusto, cansancio.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Epistaxis.

Frecuencia no conocida: Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia no conocida: Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia.

Trastornos del oído y laberinto

Raras: Vértigo.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).

Frecuencia no conocida: síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, angioedema, erupción eritematosa, urticaria, eczema, liquen plano.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad cruzada con otras tienopiridinas (como ticlopidina y prasugrel).

Trastornos generales

Poco frecuentes: Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

Frecuencia no conocida: Fiebre.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración conjunta de clopidogrel y anticoagulantes como warfarina o heparina puede incrementar el riesgo de hemorragias.

Dado que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por la isoenzima CYP2C19, cabe esperar que su uso con medicamentos que inhiben la actividad de dicha enzima produzca una reducción de los niveles del metabolito activo y de la actividad antiagregante plaquetaria. Entre los medicamentos que inhiben la CYP2C19 se incluyen: bloqueantes de la bomba de protones (como: omeprazol, esomeprazol y pantoprazol), fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

La administración conjunta de clopidogrel y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que se ha descrito reacción alérgica cruzada entre el clopidogrel y otras tienopiridinas, como la ticlopidina y el prasugrel, antes de iniciar un tratamiento se debe investigar cuidadosamente en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a estos medicamentos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento, si se presentan signos o síntomas clínicos que sugieran hemorragia se debe valorar rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. En caso de ser necesaria una corrección rápida del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir el cuadro.

Se han reportado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) con el uso de clopidogrel. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática acompañada de alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Constituye una condición grave y potencialmente fatal que requiere tratamiento inmediato, incluyendo la posibilidad de plasmaféresis.

En pacientes que van a ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico, incluyendo exodoncia, se debe suspender el tratamiento con clopidogrel por lo menos 7 días antes de la intervención.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presentan fiebre, confusión, cansancio extremo, hematomas o algún sangrado inusual o prolongado.

El retiro prematuro o la interrupción temporal del tratamiento con clopidogrel puede ocasionar eventos cardiovasculares adversos. Se debe advertir de ello a los pacientes.

Usar con precaución en pacientes con riesgo incrementado de hemorragia, terapias con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (anticoagulantes orales, AINEs o fibrinolíticos), insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática leve a moderada y antecedentes de hemorragia gastrointestinal o intracraneana.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad ni fetotoxicidad en los ensayos experimentales con clopidogrel, no existen estudios adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el clopidogrel se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al clopidogrel, a otras tienopiridinas y a los componentes de la fórmula.
Insuficiencia hepática severa.
Trombocitopenia primaria o secundaria.
Sangrado patológico activo, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se conoce de un caso en el que la ingestión de 600 mg de clopidogrel (equivalente a 8 veces la dosis terapéutica usual de 75 mg) no produjo efectos adversos. Con la ingestión de cantidades masivas cabe esperar una prolongación del tiempo de sangrado y subsecuentes complicaciones hemorrágicas.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte. En caso de ser necesaria una corrección rápida del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir el cuadro.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

