



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLOPIDOGREL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos. Inhibidores de la agregación plaquetaria excl. heparina.

Código ATC: B01AC04.

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

Absorción

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.

Distribución

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Biotransformación

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.

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

Eliminación

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.

Insuficiencia renal

La administración de dosis diarias de 75 mg de clopidogrel a pacientes con valores de depuración de creatinina entre 5 y 15 mL/min produjo una inhibición de la agregación plaquetaria 25% menor a la observada en sujetos sanos, pero el tiempo de sangrado resultó similar.

Insuficiencia hepática

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La respuesta terapéutica del clopidogrel en pacientes de edad avanzada es similar a la registrada en pacientes jóvenes.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los ensayos con animales de experimentación no hubo evidencias de potencial mutagénico o carcinogénico asociado al clopidogrel. 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

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

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada. En la insuficiencia hepática grave está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de clopidogrel en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.

Raras: Neutropenia, incluyendo neutropenia grave.

Frecuencia no conocida: Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel), síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa).

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

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

Frecuencia no conocida: Alteración del gusto, ageusia.

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Vértigo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Síndrome Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hematomas.

Frecuencia no conocida: Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Muy raras: Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal eventualmente fatal, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Hematomas.

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

Muy raras: Dermatitis bullosa (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Hematuria.

Muy raras: Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Sangrado en el lugar de la inyección.

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

Muy raras: Fiebre, cansancio.

Exploraciones complementarias

Poco Frecuentes: Aumento del tiempo de coagulación, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://www.inhrr.gob.ve>".

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.

Se debe tener precaución con los Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes a los que se administra junto con clopidogrel.

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, ciprofloxacino, cimetidina.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Terapia antirretroviral (TARV) potenciadora: Los pacientes con VIH tratados con terapias antirretrovirales (TARV) potenciadoras tienen un mayor riesgo de eventos vasculares.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución.

Al igual que con otros inhibidores orales P2Y₁₂, la administración concomitante de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido a un lento vaciamiento gástrico. Se desconoce la relevancia clínica. Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieran la administración concomitante de morfina u otros agonistas opioides.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

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.

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento, si se presentan signos o síntomas clínicos que sugieran hemorragia se

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 pueden 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.

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse.

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 beneficio/riesgo sea favorable.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES 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.

Manténgase fuera del alcance de los niños.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2025