

RESUMEN DE CARACTERISTICAS DE PRODUCTO

Nombre del producto:	PLAVIX® (Clopidogrel)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	75 mg
Presentación:	Estuche por 1 ó 2 blísteres de AL/PA/PVC/AL con 14 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	SANOFI-AVENTIS DE PANAMÁ S.A., Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, Ambares, Francia.
Número de Registro Sanitario:	M-03-180-B01
Fecha de Inscripción:	26 de noviembre de 2003
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Clopidogrel (eq. a 97,875 mg de sulfato hidrogenado de clopidogrel)	75,0 mg
Manitol	68,925 mg
Aceite de ricino hidrogenado	3,30 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Plavix está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en:

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida:

Para pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (IM), accidente cerebro vascular reciente o enfermedad arterial periférica establecida, clopidogrel ha demostrado que reduce la tasa de eventos finales combinados de nuevo accidente cerebro vascular isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

Síndrome coronario agudo:

Para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio (IM) sin onda Q, inclusive aquellos que deben ser tratados médicamente y los que deben ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin *stent*) o cirugía de by-pass arterial coronario, se ha demostrado que Clopidogrel disminuye la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria; en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

Para pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se ha demostrado que clopidogrel disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto o accidente cerebro vascular; en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

Fibrilación auricular:

En pacientes con fibrilación auricular (FA) con riesgo aumentado de sufrir eventos vasculares, quienes pueden recibir terapia con antagonistas de la Vitamina K (AVK), los AVK han demostrado estar asociados con mejores beneficios clínicos que el ácido acetilsalicílico (AAS) solo o que con la combinación de clopidogrel y AAS para la reducción de accidentes cerebrovasculares.

En pacientes con fibrilación auricular (FA) quienes tienen al menos un factor de riesgo de sufrir eventos vasculares y quienes no pueden recibir terapia AVK (por ejemplo, riesgo específico de sangrado, imposibilidad de cumplir con el monitoreo del Rango Internacional Normalizado (RIN) según criterio médico, o en los que el uso de AVK no es apropiado), el clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular. Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa del criterio de evaluación compuesto por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM), eventos embólicos sistémicos fuera del SNC (Sistema Nervioso Central), o muerte vascular, principalmente a expensas de la disminución de los eventos cerebrovascular (Léase Farmacodinamia).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes. Contiene lactosa no administrar a pacientes con intolerancia a la lactosa.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal

Lactancia.

Precauciones:

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente:

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o accidente cerebrovascular (ACV), quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto esta combinación se debe realizar con precaución, fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT):

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19):

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19 (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica). Hay disponibles pruebas para identificar genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel

en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido. (Léase Farmacogenética; Posología y Modo de administración)

Reactividad Alérgica cruzada:

Los pacientes deben ser evaluados por su historia de hipersensibilidad a otra tienopiridina (tales como ticlopidina, prasugrel) ya que se ha reportado reacciones alérgicas cruzadas entre tienopiridinas.

Insuficiencia renal:

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática:

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Contiene lactosa, usar con precaución en pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sangrado y desórdenes hematológicos:

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía y otras patologías. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Contiene manitol, puede provocar un ligero efecto laxante.

Embarazo:

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día y en conejos en dosis hasta de 300 mg/kg al día y no han revelado evidencias de deterioro de la fertilidad o daños fetales debidos al clopidogrel.

No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de una respuesta humana, este fármaco no deberá ser empleado durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una necesidad claramente definida.

Lactancia:

Los estudios en ratas han demostrado que el clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan por la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos

medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los bebés durante la lactancia, se debe adoptar una decisión sobre la discontinuación de la lactancia o la discontinuación del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre durante la lactancia.

Efectos indeseables:

EXPERIENCIA PROVENIENTE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 tratados durante un año o más. Clopidogrel 75 mg/día fue bien tolerado en comparación con AAS 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo y raza.

Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación.

Trastornos hemorrágicos:

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia en pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue la misma (9,3%). La incidencia de casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.

En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0% y requirió hospitalización el 0,7%. En los pacientes que recibieron AAS, las tasas correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente.

La incidencia total de otras hemorragias fue superior en el grupo de clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% vs. 0,4%). Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS.

En el estudio CURE hubo un aumento en sangrados mayores y menores entre el grupo Clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (respectivamente, con tasas de eventos de 3,7 % vs. 2,7 % para mayores y de 5,1% vs 2,4% para menores). Los sitios principales de sangrado mayores incluyeron el aparato gastrointestinal y en los sitios de punción arterial.

El aumento de sangrado potencialmente fatal en el grupo clopidogrel + AAS comparado al grupo placebo + AAS no fue estadísticamente significativo (2,2% vs 1,8%). No hubo diferencias entre los dos grupos en la tasa de sangrados fatales (0,2% en ambos grupos). La tasa de sangrados mayores sin riesgo de muerte, fue significativamente más alto con clopidogrel + AAS comparado con placebo + AAS (1,6% vs 1,0%) y la incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos.

El porcentaje de eventos de sangrados mayores con clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%), igual que ocurrió con los eventos de sangrados mayores con placebo+AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%).

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de by-pass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% para el grupo clopidogrel + AAS vs 5,3% para el grupo placebo+AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al by-pass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para el grupo clopidogrel + AAS y 6,3% para el grupo placebo+AAS.

En el estudio CLARITY, la incidencia de sangrados mayores (definida como hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con una caída de la hemoglobina > 5 g/dL) fue similar entre

ambos grupos (1,3% vs 1,1% para el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos por sus características basales y el tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente) y de hemorragia intracraneal (0,5% vs 0,7% respectivamente) fue menor y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT el índice general del sangrados mayores no cerebrales o sangrados cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% vs 0,5% en el grupo clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Trastornos hematológicos:

En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa ($<0,45$ G/L) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%).

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrófilos con valor cero. Aunque el riesgo de mielotoxicidad con el clopidogrel parece ser bastante bajo, se deberá tener en mente esta posibilidad cuando un paciente que recibe clopidogrel presenta fiebre u otro signo de infección.

Un caso de anemia aplásica ocurrió durante el tratamiento con clopidogrel.

La incidencia de trombocitopenia severa (<80 G/L) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS, muy raros caso de recuento de plaquetas ≤ 30 G/L han sido reportados

En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes que presentaron trombocitopenia o neutropenia fue similar en los dos grupos.

A continuación se presentan otras reacciones medicamentosas adversas clínicamente relevantes agrupadas de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con una incidencia $\geq 0,1\%$ así como todas las RAMs serias y relevantes con una incidencia $<0,1\%$.

La siguiente calificación de frecuencia del CIOMS se usa cuando es pertinente: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $<10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $<1\%$; Raro $\geq 0,01$ y $<0,1\%$; Muy raro $<0,01\%$

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico:

Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.

Raros: vértigo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dispepsia, dolor abdominal y diarrea.

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

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación:

Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangría y disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos de piel y anexos:

Poco frecuentes: rash, prurito.

Trastornos de sistema retículo-endotelial y de la fórmula leucocitaria:

Poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

INFORMACIÓN OBTENIDA DESDE LA COMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas se han calificado bajo los encabezados de clase de sistema orgánico y frecuencia usando la convención mencionada arriba.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

Muy raro: casos severos de sangrado principalmente en la piel, músculo esquelético, ojos (conjuntiva, ocular, retina) y sangrado del tracto respiratorio; epistaxis; hematuria y hemorragia de la herida quirúrgica; casos de sangrado con consecuencias fatales (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).

Muy raramente: agranulocitosis, anemia aplásica/panцитopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).

Trastornos del sistema inmune:

Muy raramente: reacciones anafilactoides, enfermedad del suero.

Desconocido: reactividad cruzada de hipersensibilidad de medicamentos entre tienopiridinas (tales como ticlopidina, prasugrel)

Trastornos psiquiátricos: Muy raro: confusión, alucinaciones.

Trastornos del Sistema Nervioso: Muy raro: alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares: Muy raro: vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy raro: broncoespasmo, neumonitis intersticial, pneumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales: Muy raro: colitis (inclusive colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato-biliares: Muy raro: hepatitis, falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raro: rash maculopapular o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), Síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamento, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, eccema y liquen plano.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo y óseo: Muy raro: artralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios: Muy raro: glomerulopatía.

Trastornos generales y en el lugar de administración: Muy raro: fiebre.

Investigaciones: Muy raro: pruebas anormales de la función hepática anormal, incremento de la creatinina sérica.

Posología y modo de administración

Síndrome Coronario Agudo:

Para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 75 mg una vez al día en combinación con 75 mg a 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) al día. En el estudio CURE, la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo, recibieron también heparina. Para pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg una vez al día, administrada en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede ser iniciado con o sin dosis de carga (en el estudio CLARITY se usaron 300 mg).

Infarto del miocardio reciente, accidente cerebro vascular reciente, o enfermedad arterial periférica establecida.

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg.

Fibrilación auricular

Clopidogrel debe administrarse como una dosis diaria de 75 mg. AAS (75-100 mg diarios) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel (Léase Farmacodinamia).

Farmacogenética

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis mayor (dosis de carga de 600 mg

seguida de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos, incrementa la respuesta antiplaquetaria (léase Propiedades Farmacocinéticas y Farmacogenética). Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Con los resultados de los ensayos clínicos, no se ha establecido un régimen de dosis adecuado para esta población de pacientes.

Efecto de los alimentos

El Clopidogrel se puede administrar con o sin alimentos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos y con alimentos

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel, trombolíticos y heparina fue evaluada en pacientes con infarto agudo del miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente agentes trombolíticos y heparina con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa: debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y los inhibidores de la GP IIb/IIIa, su administración concomitante deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: en un estudio clínico realizado con sujetos sanos, clopidogrel no generó la necesidad de modificar la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de heparina y clopidogrel deberá realizarse con precaución.

Anticoagulantes orales: debido al riesgo incrementado de sangrado, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel, deberá realizarse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: el ácido acetilsalicílico no modificó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por el clopidogrel, pero clopidogrel potenció el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico dos veces al día durante un día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducida por el clopidogrel. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica, la coadministración de clopidogrel y AAS deberá realizarse con precaución, aunque el clopidogrel y el ASA (75-325 mg una vez al día) se han administrado juntos hasta por un año.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la ausencia de estudios de interacción con otros AINE, en el presente no está claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. La coadministración de clopidogrel y AINE, deberá realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por acción de la CYP2C19, sería de esperar que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima diera lugar a una reducción de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el uso concomitante con fármacos que inhiben de manera potente o moderada la vía CYP2C19 (ej., omeprazol). (Léase "Advertencias y Precauciones", "Farmacogenética" y "Farmacocinética"). Si un inhibidor de la bomba de protones se va a utilizar concomitantemente con clopidogrel, considerar el uso del que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19, tal como el pantoprazol.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo del

clopidogrel se redujo en un 45% (Día 1) y 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron conjuntamente. El promedio de la inhibición de la agregación plaquetaria con 5 μ M ADP fue disminuida en un 39% (24 horas) y en un 21% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron conjuntamente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel, los resultados fueron similares, lo que indica que la administración de clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser producida por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrado con un esquema de dosis mayores de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg/día), se observó un grado de interacción similar a los señalados en los otros estudios. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria estaban en los mismos niveles que el clopidogrel administrado solo a las dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos se les administró clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con pantoprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 20% (Día 1) y 14% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron concomitantemente. El promedio de la inhibición de la agregación plaquetaria se disminuyó en un 15% (24 horas) y 11% (Día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol se administraron concomitantemente. Estos resultados indican que el clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó dos esquemas de dosis de clopidogrel (Dosis de carga de 600 mg, seguida de 150 mg/día durante 6 días seguidos de 75 mg/día hasta 30 días vs. dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día hasta 30 días). Un subanálisis (n=18432) correlacionó el uso de inhibidores de la bomba de protones (principalmente omeprazol y lansoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria, y no ha demostrado interacción entre clopidogrel y el uso de inhibidores de la bomba de protones para el criterio de evaluación primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebro vascular) o cualquier de los criterios de evaluación secundario (incluyendo trombosis del stent).

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o con ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el grado de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato de CYP2C19) o el RIN en pacientes que reciben terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de sangrado debido a los efectos independientes sobre la hemostasis. Sin embargo, en altas concentraciones in vitro, clopidogrel inhibe CYP2C19. Es poco probable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de sustancias como fenitoína, tolbutamida y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y la tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel en forma segura.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en grandes estudios clínicos como el CAPRIE y el CURE recibieron una variedad de medicación concomitante incluyendo diuréticos, β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia de reemplazo hormonal e inhibidores del GPIIb / IIIa, sin evidencias de interacciones clínicas adversas significativas.

Uso en embarazo y lactancia:**POBLACIONES ESPECIALES**

Niños: No se han establecido la seguridad y eficacia en los niños

Ancianos: No es necesario hacer ajustes de la dosificación en pacientes ancianos

Deterioro de la función hepática: La experiencia terapéutica, es limitada, en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (véase poblaciones especiales, Sección Acción Farmacológica).

Deterioro de la función renal: No es necesario hacer ajustes de la dosificación (véase Población especial, Sección Acción farmacológica)

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria:

No se ha observado un deterioro del desempeño en la conducción de vehículos o psicométrico después de la administración de Clopidogrel.

Sobredosis:**TRATAMIENTO DE CASO DE SOBREDOSIS**

Signos y Síntomas: La sobredosis por administración de Clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y en consecuencia posible complicaciones hemorrágicas.

Manejo: En caso de observar sangrados, debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto para la actividad farmacológica del Clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del Clopidogrel.

Propiedades Farmacodinámicas.

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos inhibe la agregación plaquetaria. El clopidogrel tiene que ser metabolizado por las enzimas del CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo del clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la consiguiente activación mediada por el ADP del complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa, en virtud de lo cual inhibe la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas quedan afectadas durante el resto de su vida útil (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal tiene lugar a una tasa concordante con el recambio plaquetario. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas del ADP también resulta inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Dado que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o están sujetas a inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

La dosis repetida de 75 mg/día produjo un grado sustancial de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP a partir del primer día; esto aumentó progresivamente y alcanzó el estado de equilibrio entre el día 3 y el día 7. En el estado de equilibrio, el nivel promedio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día fue de entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría regresaron gradualmente a valores iniciales, generalmente dentro de los 5 días siguientes a la interrupción del tratamiento.

Estudios pediátricos

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró un beneficio clínico de clopidogrel en los recién nacidos e infantes con cardiopatía congénita cianótica paliados con una falla sistémica arterial a pulmonar.

En este estudio, 906 pacientes pediátricos (recién nacidos e infantes) con cardiopatía congénita cianótica paliados con una falla sistémica arterial a pulmonar fueron randomizados para recibir 0.2 mg/kg/día de clopidogrel (n=467) o placebo (n=439) junto con la terapia concomitante de fondo hasta el momento de la cirugía correspondiente a la segunda etapa. El tiempo medio entre la paliación de derivación y la primera administración del medicamento del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitante AAS (intervalo de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencias significativas entre los grupos en el punto final compuesto primario de muerte, trombosis de la anastomosis o intervención cardíaca relacionada antes de los 120 días de edad después de un evento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo placebo). (Léase “Posología/Dosificación – Forma de Administración, Poblaciones Especiales”). El sangrado fue la reacción adversa más frecuente en ambos grupos, clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la tasa de sangrado entre los grupos.

Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos pico de clopidogrel no modificado (aproximadamente 2,2 - 2,5 ng/mL después de una dosis única oral de 75 mg) se presentó aproximadamente 45 minutos después de la dosificación. La absorción es de por lo menos 50%, con base en la excreción urinaria de los metabolitos del clopidogrel.

Distribución

El clopidogrel y el principal metabolito circulante (inactivo) se ligan de forma reversible *in vitro* a las proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). La unión es no saturable *in vitro* hasta una concentración de 100 mg/L.

Metabolismo

El clopidogrel es extensivamente metabolizado por el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo*, es metabolizado a través de dos vías metabólicas principales: Una mediada por esterasas y que por hidrólisis produce su derivado inactivo el ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. El clopidogrel se metaboliza primero al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel se traduce en la formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. *In vitro*, esta vía metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiol activo que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a los receptores plaquetarios, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo es dos veces mayor después de una dosis única de carga de 300mg de clopidogrel así como después de una dosis de mantenimiento de 75mg/d por 4 días. La $C_{máx}$ ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la dosis.

Eliminación

Luego de una dosis oral de clopidogrel marcado con C^{14} en seres humanos, cerca de 50% se excretó por la orina y alrededor de 46% por las heces en el intervalo de 120 horas posteriores a la dosificación. Después de una dosis única oral de 75 mg, el clopidogrel tiene una vida media cercana a las 6 horas. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante (inactivo) fue de 8 horas después de administración única y repetida.

Farmacogenética

La CYP2C19 está involucrada en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo con el genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional en tanto que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son no funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan la mayor parte de los alelos de función reducida en personas de raza blanca (85%) y metabolizadores lentos en asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes, e incluyen, pero no están limitados a, el CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8. Un paciente que es metabolizador lento, presentará pérdida de la función de dos alelos tal como se mencionó arriba.

Las frecuencias publicadas para genotipos de metabolizadores lentos CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay exámenes disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, 10 por cada uno de los 4 grupos de metabolizadores CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó la farmacocinética y la respuesta antiagregante utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno por un total de 5 días (estado estable). No fueron observadas diferencias sustanciales en la exposición al metabolito activo ni al promedio de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo se redujo en un 63-71% comparada con los metabolizadores rápidos. Luego del esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, la respuesta antiplaquetaria disminuyó en los metabolizadores lentos en un promedio de IAP (5µM de ADP) de 24% (24 horas) y 37% (Día 5), en comparación con la IAP de 39% (24 horas) y 58% (Día 5) en los metabolizadores rápidos y 37% (24 horas) y 60% (Día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores lentos recibieron un esquema de dosificación de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue de 32% (24 horas) y 61% (Día 5), que fueron mayores que en los metabolizadores lentos que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores que recibieron el esquema de dosificación de 300 mg/75 mg. No se ha establecido, por los resultados de los estudios clínicos, un esquema de dosificación adecuado para esta población de pacientes.

De acuerdo con los resultados anteriores, en un meta-análisis que incluyó 6 estudios con 335 pacientes tratados con clopidogrel en estado estable, se demostró que la exposición al metabolito activo disminuyó en un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 75% para los metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) se disminuyó con diferencias en IAP de 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los resultados clínicos de pacientes tratados con clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados, prospectivos y aleatorizados. Sin embargo, ha habido una serie de análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel, para los cuales los resultados de genotipificación fueron: CURE (n=2721); CHARISMA (n=2428); CLARITY-TIMI 28 (n=227); TRITON-TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como una serie de estudios de cohorte publicados.

En TRITON-TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti), el grupo combinado de pacientes, ya sean metabolizadores intermedios o lentos, obtuvo una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro vascular) o trombosis del stent comparados con los metabolizadores rápidos.

En CHARISMA y un estudio de cohorte (Simon), se observó un aumento de la tasa de eventos cardiovasculares únicamente en metabolizadores lentos, en comparación con metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE_A y un estudio de cohorte (Trenk), no se observó incremento en la tasa de eventos basándose en el perfil del metabolizador.

Ninguno de estos análisis fue de tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados en los metabolizadores lentos.

Población especial

Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo del clopidogrel en estas poblaciones especiales.

Sexo: En un pequeño estudio en que se compararon hombres y mujeres se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangría. En un estudio clínico controlado de gran tamaño (clopidogrel vs. aspirina en pacientes en riesgo de eventos isquémicos: CAPRIE), la incidencia de eventos del resultado clínico, otros eventos adversos clínicos y anormalidad de los parámetros de laboratorio clínico fue similar en hombres y mujeres.

Ancianos: En los voluntarios ancianos (≥ 75 años) comparados con voluntarios sanos jóvenes no hubo diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No se necesita hacer ajustes a la dosificación en los ancianos.

Niños: No hay información disponible.

Deterioro de la función hepática: Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día durante 10 días en pacientes con deterioro grave de la función hepática, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La media de la prolongación del tiempo de sangría también fue similar en los dos grupos.

Deterioro de la función renal: Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día en pacientes con deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina de 5 a 15 mL/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos; sin embargo, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a la de voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel al día.

Origen étnico: La prevalencia de alelos de CYP2C19 que dan lugar a metabolismo intermedio y deficiente de CYP2C19 difiere de acuerdo con el origen étnico (véase farmacogenética, sección de Acción Farmacológica). En la bibliografía se dispone de pocos datos sobre poblaciones asiáticas que permitan valorar la implicación clínica de determinar el genotipo de esta CYP sobre los eventos del resultado clínico.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No se ha reportado hasta la fecha.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2105.