PIDOGREL®

CLOPIDOGREL 75 mg

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Clopidogrel (Equiv. a 97,88 mg de Clopidogrel bisulfato)............................................75 mg

Excipientes................................................................................................................... c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiagregante plaquetario.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

El Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GPIIb-IIIa, mediada por el ADP, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria. Para producir la inhibición de la agregación plaquetaria es necesaria la biotransformación del Clopidogrel, sin embargo, no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco, también inhibe la agregación inducida por otros agonistas al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por liberación de ADP, el Clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

El Clopidogrel modifica irreversiblemente el receptor plaquetario al ADP, en consecuencia, las plaquetas expuestas al fármaco son afectadas durante todo su período de vida. La función plaquetaria normal se recupera cuando ocurre el recambio de las plaquetas (aproximadamente a los 7 días).

La inhibición de la agregación plaquetaria es dosis dependiente y estadísticamente significativa a las 2 horas después de la administración oral, Clopidogrel a dosis de 75 mg/día produjo inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; la inhibición fue incrementándose progresivamente y alcanzó nivel de estabilidad entre los días 3 y 7. En el nivel estable, el porcentaje promedio de inhibición con la dosis de 75 mg/día, estaba entre el 40 y el 60%.

La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornaron gradualmente a los valores basales, en general, dentro de los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Después de la administración oral de 75 mg el Clopidogrel se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, sin embargo, la concentración plasmática del producto es muy baja y se encuentra por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/L) transcurridas 2 horas de su administración. La absorción es de al menos 50% basada en la excreción urinaria de los metabolitos del Clopidogrel, sufre un importante metabolismo hepático y su principal metabolito, que es inactivo, es un derivado carboxílico, el cual representa cerca del 85% del compuesto circulante en plasma. La concentración sérica máxima de este metabolito (aproximadamente 3 mg/L después de dosis orales repetidas de 75 mg) se alcanza 1 hora después de la administración del medicamento. La cinética del principal metabolito fue lineal (las concentraciones plasmáticas se incrementaron en proporción con la dosis) en el rango de dosis comprendido entre 50 y 150 mg de Clopidogrel.

Las concentraciones plasmáticas de los principales metabolitos fueron significativamente más elevadas en ancianos (75 años) comparativamente con voluntarios jóvenes sanos, sin embargo, esos niveles plasmáticos más elevados no fueron asociados con diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado. Los niveles séricos del principal metabolito fueron más bajos en sujetos con insuficiencia renal grave (con depuración de creatinina de 5 a 15 mL/min) comparados con pacientes con insuficiencia renal moderada (con depuración de creatinina de 30 a 60 mL/min) y en sujetos sanos, después de dosis repetidas de 75 mg/día.

No obstante, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en sujetos sanos, la prolongación del sangrado fue similar a aquella observada en sujetos sanos que recibieron 75 mg/día de Clopidogrel.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Está indicado en la prevención de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico como son infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular isquémica y muerte secundaria por alguno de los eventos anteriores u otra causa vascular; todos ellos en pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerosa sintomática.

POSOLOGIA:

La vía de administración de Clopidogrel es oral. La dosis de Clopidogrel es de 1 comprimido de 75 mg al día.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al Clopidogrel o a cualquiera de los componentes del producto, también está contraindicado en aquellos pacientes con sangrado patológico activo, como por ejemplo en la úlcera péptica, en la hemorragia intracraneal y en la insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hemorragia y trastornos hematológicos.

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas. Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, Clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra Clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de Clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias. Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de Clopidogrel se debe suspender 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 y a su odontólogo de que están tomando 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, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT).

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de Clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis.

Infarto cerebral isquémico reciente.

Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración de Clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo. Citocromo P450 2C19 (CYP2C19).

Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de Clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal.

Debido a que Clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19.

Insuficiencia renal.

La experiencia terapéutica con Clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto Clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática.

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, Clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 11,300 pacientes, incluyendo a 7,000 pacientes tratados durante 1 año o más siendo tan bien tolerado como el ácido acetil salicílico a dosis de 325 mg/día durante el desarrollo de un amplio estudio clínico (CAPRIE)\*. La tolerabilidad global de Clopidogrel fue encontrada similar a la del ácido acetil salicílico independientemente de edad o raza. Los efectos adversos observados durante este estudio fueron:

Hemorrágicos: Se observó en el 2% de los pacientes, hemorragia gastrointestinal y en el 0,45% hemorragia intracraneal.

Hematológicos: Neutropenia en el 0,4% y trombocitopenia en el 0,2% de los pacientes.

Reacciones gastrointestinales: Los más comunes dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y/o duodenales es del 0,7%. La diarrea fue observada en un 4,5% de los pacientes.

Exantema: Este efecto se presenta ocasionalmente, sin embargo, es de naturaleza pasajera.

S.N.C.: Cefalea, vértigo, parestesia y mareo.

Alteraciones hepáticas y biliares: Se observó incremento en los niveles séricos de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia en un 3.5% de los pacientes.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS:

Acido Acetil Salicílico: No modifica el efecto del Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el Clopidogrel sí potencia el efecto del ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg de ácido acetil salícílico, 2 veces al día, no incrementa significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingestión de Clopidogrel. No se ha establecido la seguridad en cuanto a la administración crónica concomitante de Clopidogrel y ácido acetil salicílico.

Heparina: En un estudio realizado en sujetos sanos el Clopidogrel no modificó el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producido por el Clopidogrel. Sin embargo, la seguridad de esta combinación no ha sido establecida y en caso de llevarse a cabo deberá vigilarse estrechamente al paciente.

Warfarina: La seguridad de coadministración de Clopidogrel con warfarina no se ha establecido, en consecuencia, la administración de estos dos agentes deberá realizarse con precaución.

Activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA): Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de Clopidogrel, activador de plasminógeno y heparina en pacientes con infarto de miocardio reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administró heparina y activador de plasminógeno simultáneamente con ácido acetil salicílico.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrados conjuntamente Clopidogrel y naproxeno, observándose incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente, el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución.

No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar Clopidogrel con atenolol y nifedipina. La actividad farmacodinámica de Clopidogrel no se vió significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

Información procedente de estudios realizados en microsomas de hepatocitos humanos indican que el Clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas (CYP2C9) del citocromo P450. Esto podría llevar a niveles plasmáticos elevados de fármacos como fenitoína, tolbutamida, torasemida, tamoxifeno, fluvastatina y AINEs que son metabolizados por la CYP2C9.

Datos obtenidos del CAPRIE\* indican que la fenitoína y la tolbutamina pueden ser coadministradas con Clopidogrel con seguridad.

Asimismo, los pacientes del estudio CAPRIE\* recibieron una variedad de medicamentos concomitantes que incluyó: Diuréticos, agentes bloqueadores, inhibidores de la ECA, calcio antagonista, agentes hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos, anticonvulsivantes y terapia hormonal de reemplazo, sin encontrarse evidencia de interacciones clínicamente significativas.

SOBREDOSIFICACION:

Ha sido reportado un caso de sobredosificación deliberada de Clopidogrel en una mujer 34 años de edad que ingirió 1.050 mg. No hubo efectos adversos, no se aplicó terapia especial alguna y la paciente se recuperó sin secuelas. En voluntarios sanos se han administrado hasta 600 mg de Clopidogrel sin aparición de reacciones adversas, en dichos sujetos el tiempo de sangrado estaba prolongado por un factor de 1,7, el cual es idéntico al observado con la dosis terapéutica de 75 mg/día. No se ha encontrado antídoto específico, si se requiere corrección del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de Clopidogrel.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011). En Uruguay, consultar al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Teléf. 1722.

RESTRICCIONES DE USO:

La seguridad y eficacia del Clopidogrel en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas, por lo tanto, no es recomendable su uso en estos pacientes.

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a Clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrar Clopidogrel durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal. Se desconoce si Clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que Clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel.

CONSERVACION:

Almacenar a temperatura entre 15 ° y 30 °C

PRESENTACIONES:

Paraguay:

Caja conteniendo 20/30 comprimidos recubiertos.

Uruguay:

Caja conteniendo 10/20/30 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser usado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables, será de exclusiva responsabilidad, de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

PARAGUAY: QUIMFA S.A. | D.T.: Laura Ramírez Reg. Prof. Nº 4142|Venta Bajo Receta. URUGUAY: Importador y Representante NOVOPHAR S.A. Juncal 1355/504 | Montevideo D.T.: Q.F. Sigrid Mathisson - Ley 15.443 | Venta Bajo Receta Profesional.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS