

42cm

Clopidogrel Rospaw Clopidogrel 75mg

Comprimidos recubiertos
Industria Argentina
Venta bajo receta

Cada comprimido recubierto contiene:	
Clopidogrel (como Bisulfato).	75,0 mg
Celulosa microcristalina	110 mg
Croscarmelosa sódica	6,6 mg
Dioxido de silicio coloidal	1,1 mg
Estearil fumarato sódico	4,4 mg
Azul brillante, laca aluminica	0,05 mg
Amarillo de quinolina, laca aluminica	0,138 mg
Opadry II HP.	11,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antitrombótico / Antiplaquetario. Código ATC: B01AC04

INDICACIONES

Clopidogrel Rospaw está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en:

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular (ACV) reciente, o enfermedad arterial periférica establecida: En pacientes con aterosclerosis documentado por ACV isquémico reciente (entre 7 días y 6 meses de ocurrido), infarto de miocardio reciente (a partir de unos pocos días de ocurrido y hasta los 35 días) o enfermedad arterial periférica establecida, el Clopidogrel reduce la tasa de eventos finales combinados de nuevo IM (fatal o no), nuevo ACV isquémico (fatal o no) y otro tipo de muerte vascular.

Síndrome coronario agudo:

• Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo aquellos que deban ser controlados médicamente y aquellos que deban ser sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de by-pass arterial coronario. Se ha demostrado que el Clopidogrel disminuye la tasa de eventos finales combinados de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria; en combinación con aspirina.
• Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST: Se ha demostrado que el Clopidogrel disminuye la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa de eventos finales combinados de muerte, re-infarto o ACV.

Fibrilación auricular:

En pacientes con fibrilación auricular con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares que pueden recibir terapia antagonista de la vitamina K, se ha demostrado que la misma se asocia con mejores beneficios clínicos que la terapia con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o combinado con Clopidogrel, para la reducción de ACV. En pacientes con fibrilación auricular que poseen al menos un factor de riesgo y no pueden recibir terapia antagonista de la vitamina K, el Clopidogrel esta indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive ACV. Clopidogrel combinado con AAS ha demostrado reducir la tasa del resultado final combinado para ACV, IM, embolismo sistémico no- SNC o muerte vascular, principalmente por reducción de ACV.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES ACCION FARMACOLÓGICA

El Clopidogrel es una prodroga que debe biotransformarse en el hígado por acción de las enzimas del CYP450. Su metabolito activo inhibe la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que una variedad de drogas que inhiben la agregación plaquetaria disminuyen los eventos aterotrombóticos en personas con afección cardiovascular aterosclerótica establecida, evidenciada por ACV isquémico o ataques isquémicos transitorios, infartos de miocardio o necesidad de bypass o angioplastia. Esto indica que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de estos eventos, y que al inhibirlas, se puede reducir la tasa de eventos.

El metabolito activo del Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la subsiguiente activación – mediada por ADP- del complejo glicoproteico GP IIb/IIIa, inhibiendo de este modo la agregación plaquetaria. Inhibe también la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas porque bloquea la reacción de amplificación causada por el ADP liberado. El Clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

Actúa modificando en forma irreversible el receptor plaquetario de ADP, consecuentemente las plaquetas expuestas al Clopidogrel quedan afectadas por el resto de su vida (aproximadamente 7 a10 días) y la función plaquetaria se recupera a medida que se renuevan las mismas.

Dos horas después de una dosis oral única de Clopidogrel se puede observar una inhibición dosis dependiente. Las dosis repetidas de 75 mg por día, inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP al primer día, alcanzando un nivel estable entre los días 3 y 7, en niveles de inhibición de entre 40 % y 60 %. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores normales dentro de los 5 días de haber interrumpido el tratamiento. Dado que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, alguna de las cuales son polimórficas o están sujetas a

inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada. (Ver farmacocinética)

FARMACOCINETICA

Absorción:

El Clopidogrel es rápidamente absorbido después de la administración oral de dosis únicas y repetidas de 75 mg por día. La concentración plasmática máxima de Clopidogrel no modificado se alcanza a los 45 minutos después de su administración. La absorción es por lo menos del 50%, basada en los datos de excreción urinaria de los metabolitos del Clopidogrel.

Efecto con los alimentos:

La administración de Clopidogrel con los alimentos, no modificó en forma significativa su biodisponibilidad, según se evaluó por la farmacocinética del principal metabolito circulante.

Distribución:

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

Metabolismo:

El Clopidogrel es extensamente metabolizado en el hígado. Tanto *in vitro* como *in vivo* es metabolizado a través de 2 vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que por hidrólisis produce su derivado inactivo, el ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y otra mediada por múltiples citocromos P450. El Clopidogrel se metaboliza primero al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel y posteriormente produce el 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 de esta manera la agregación plaquetaria.

La C_{max} del metabolito activo ocurre aproximadamente de 30 a 60 minutos posteriores a la administración.

Eliminación:

Luego de una dosis oral de Clopidogrel marcado con ¹⁴C en humanos aproximadamente el 50% se excretó por la orina y el 46% por las heces, en el intervalo de 120 horas posteriores a la dosificación. Después de una dosis única oral de 75mg, el Clopidogrel tiene una vida media cercana a las 6 horas, y la vida media de los principales metabolitos circulantes (inactivos) es de 8 horas.

Farmacogenética:

La CYP2C19 está involucrada en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Los efectos farmacocinéticos y antiplaquetarios del metabolito activo difieren según el genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional, en tanto que los ale-

los CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden a un metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 dan cuenta de 85% de los alelos de función reducida en personas de raza blanca y 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8, pero son menos frecuentes en la población general. Los pacientes que son metabolizadores pobres, contarán con 2 alelos de pérdida de la función. Las frecuencias publicadas para los genotipos de metabolizadores pobres CYP2C19 son aproximadamente 2% para blancos, 4% para negros y 14% para chinos. Hay test disponibles para determinar el genotipo CYP2C19 de un paciente.

Estudios clínicos han demostrado que la exposición al metabolito activo disminuyó 28% para los metabolizadores intermedios y 75% para los metabolizadores pobres, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5µM de ADP) disminuyó con diferencias en IPA de 5,9% y 21,4% respectivamente, en comparación con metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 en los estudios clínicos con pacientes tratados con Clopidogrel, no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, controlados.

Poblaciones especiales:

La farmacocinética del metabolito activo del Clopidogrel en las siguientes poblaciones especiales es desconocida.

Pacientes Ancianos: las concentraciones en plasma del principal metabolito circulante son significativamente más elevadas en ancianos (≥75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes, pero estos niveles más elevados en plasma no estuvieron asociados con diferencias en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría.

Pacientes con insuficiencia renal: después de dosis repetidas de 75 mg de Clopidogrel por día, los niveles en plasma del principal metabolito circulante fueron inferiores en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 a 15 ml/min) en comparación con sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue inferior (25%) que la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de Clopidogrel por día.

Pacientes con insuficiencia hepática: después de dosis repetidas de 75mg 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 voluntarios sanos. La media de la prolongación del tiempo de sangría también fue similar.

Género: un pequeño estudio clínico evidenció menor inhibición plaquetaria inducida por ADP en mujeres pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangría.

Origen étnico: la prevalencia de alelos de CYP2C19 que producen metabolismo intermedio y pobre de Clopidogrel difiere según la raza (Ver farmacogenética). La información bibliográfica sobre las poblaciones asiáticas, que permita valorar la implicancia clínica de determinar el genotipo de esta CYP sobre los eventos del resultado clínico, es escasa.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular (ACV) reciente, o enfermedad arterial periférica establecida: Dosis recomendada: 1 comprimido de 75 mg por día.

Síndrome coronario agudo:

- Pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): se recomienda iniciar el tratamiento con una única dosis de carga de 300 mg (4 comprimidos) y luego continuar con 75 mg (1 comprimido) una vez por día. El tratamiento con aspirina (75 a 325 mg/una vez al día) debe iniciarse y continuarse en combinación con Clopidogrel.

- Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST: se recomienda comenzar con una dosis de 75mg (1 comprimido) una vez por día, administrado en combinación con aspirina (75- 325mg/ una vez al día) con o sin trombolíticos. El tratamiento puede iniciarse con o sin dosis de carga.

Fibrilación auricular:

Dosis recomendada: 1 comprimido de 75mg/día. El tratamiento con aspirina (75- 100mg) debe iniciarse y continuarse en combinación con Clopidogrel.

Clopidogrel Rospaw puede administrarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales:

Pacientes geriátricos:

No es necesario un ajuste en la dosificación para los ancianos.

Uso en Pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Clopidogrel en menores de 18 años.

Insuficiencia hepática y renal:

No es necesario un ajuste en la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática o renal. El Clopidogrel debe administrarse con precaución en estos pacientes. (Ver farmacocinética).

Metabolizadores pobres:

El estado de metabolizador pobre CYP2C19 provoca una respuesta disminuida al Clopidogrel. La dosis óptima para estos pacientes aún debe ser determinada. (Ver propiedades farmacológicas- farmacogenética).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Presencia de patologías con sangrado activo: úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Metabolizadores pobres:

El efecto inhibidor de la agregación plaquetaria del Clopidogrel depende de su metabolización por el citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C19. Pacientes con una reducción del funcionamiento del CYP2C19 de origen genético poseen una exposición sistémica menor al metabolito activo del Clopidogrel, lo que conlleva a una respuesta antiplaquetaria menor; y generalmente presentan tasas de eventos cardiovasculares superiores luego de un infarto de miocardio que los pacientes con función CYP2C19 normal. Considerar el uso de dosis mayores de Clopidogrel en pacientes con conocimiento de metabolismo CYP2C19 disminuido. La dosificación óptima para este grupo de pacientes no ha sido establecida. (Ver propiedades farmacológicas- farmacogenética.)

Uso combinado con inhibidores de la bomba de protones:

El Omeprazol, inhibidor moderado de CYP2C19 reduce el efecto farmacológico del Clopidogrel. Se recomienda evitar la administración concomitante de Omeprazol con Clopidogrel. Considerar el uso de otro antiácido con menor actividad inhibitoria CYP2C19. (Ver interacciones)

Sangrado y desórdenes hematológicos:

Ante cualquier síntoma que indique posibilidad de sangrado durante el curso del tratamiento, realizar recuento de células sanguíneas y otras pruebas adecuadas, debido al riesgo de hemorragia y efectos hematológicos indeseables. Al igual que con otros antiagregantes plaquetarios, el Clopidogrel debe ser usado con precaución en pacientes que pueden presentar riesgo incrementado de sangrado por trauma, cirugía, úlceras u otras condiciones patológicas, y en pacientes tratados con aspirina, antiinflamatorios no esteroides, heparina, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o trombolíticos. Debe hacerse el seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar cualquier signo de sangrado incluyendo sangore oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardíacos invasivos o cirugías.

Si un paciente se debe someter a una cirugía programada y no es necesario un efecto antiplaquetario, interrumpir el tratamiento con Clopidogrel 7 días antes de la cirugía. No iniciar el tratamiento con Clopidogrel dentro de los primeros días que siguen al infarto de miocardio ni menos de 7 días después de un accidente cerebrovascular.

El Clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria durante toda la vida de las plaquetas (7 a 10 días) por lo que la retención de una dosis no es útil para el manejo de una hemorragia o el riesgo de sangrado asociado a un procedimiento invasivo. Debido a que la vida media

del metabolito activo del Clopidogrel es corta, puede ser apropiada la administración exógena de plaquetas.

En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o ACV con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes , la combinación de Clopidogrel con aspirina no ha demostrado ser más efectivo que Clopidogrel solo, y si ha demostrado un incremento de sangrado. Por lo tanto, esta combinación debe administrarse con precaución fuera de las situaciones clínicas en las que se ha demostrado que es beneficioso. Ante la falta de datos, no se recomienda la administración de Clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

En caso de infarto de miocardio reciente, no debe utilizarse Clopidogrel después de la terapia fibrinolítica con estreptoquinasa. En estas condiciones, el sangrado es más frecuente que con otra terapia trombolítica

Muy raramente (1/200.000) el uso de Clopidogrel, aún luego de una corta exposición a la droga, fue asociado a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es potencialmente mortal, y requiere tratamiento inmediato, incluyendo plasmaféresis. (Ver reacciones adversas).

Han sido reportados casos de hemofilia adquirida posterior al tratamiento con Clopidogrel. Casos confirmados de prolongación aislada del Tiempo Parcial de Tromboplastina activada (aPTT) con o sin sangrado, deben considerarse hemofilia adquirida, ser tratados por especialistas, y discontinuarse el tratamiento con Clopidogrel.

Reactividad cruzada entre las tienopiridinas:

Se han reportado reacciones alérgicas y hematológicas a tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel), de moderadas a severas, como rash, angioedema, trombocitopenia, neutropenia.

Los pacientes que han desarrollado una reacción alérgica o hematológica previa a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo a desarrollarla con otra. Se recomienda monitoreo por reactividad cruzada.

Información para los Pacientes:

Se debe advertir a los pacientes que puede llevar mas tiempo del habitual detener una hemorragia cuando se toma Clopidogrel (solo o asociado con aspirina), y que deben informar a su médico sobre cualquier pérdida de sangre fuera de lo habitual. Los pacientes deben informar a sus médicos y odontólogos que están tomando Clopidogrel, antes de programar una cirugía y de tomar alguna nueva droga.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

El tratamiento con Clopidogrel no tiene influencia sobre estas activi-

dades.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

No hubo evidencias de tumorigenicidad ni efectos sobre la fertilidad en estudios con animales de laboratorio.

Embarazo:

No hay hasta el momento estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si bien los estudios de reproducción en animales no demostraron teratogenicidad, se sabe que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en los humanos, por lo que se debe utilizar Clopidogrel en mujeres embarazadas solo si es estrictamente necesario.

Lactancia:

Estudios en ratas han demostrado que el Clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. En caso de ser necesario el tratamiento con Clopidogrel, se debe suspender la lactancia.

INTERACCIONES:

Inhibidores de la CYP2C19:

Como la biotransformación del Clopidogrel a su metabolito activo es realizada principalmente por la CYP2C19, el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima provocan una reducción de los niveles plasmáticos del metabolito activo de Clopidogrel y una reducción de su eficacia clínica. Se debe desaconsejar el uso concomitante de Clopidogrel con inhibidores de la CYP2C19.

Inhibidores de la bomba de protones:

Estudios clínicos de administración conjunta de Clopidogrel con omeprazol y pantoprazol evidenciaron disminuciones muy significativas de la concentración del metabolito activo de Clopidogrel (C_{max} y ABC) con la consiguiente disminución de la actividad antiplaquetaria. (Ver precauciones y advertencias).

Aspirina:

La administración de 500 mg de aspirina, dos veces por día durante 1 día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría provocado por el Clopidogrel. El Clopidogrel potenció el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Debido a la posibilidad de interacción farmacodinámica (aumento del riesgo de sangrado), la administración concomitante de aspirina y Clopidogrel deberá realizarse con precaución. (Ver precauciones y advertencias). Se ha reportado la administración de Clopidogrel y aspirina (75mg + 325mg) por períodos de hasta un año.

Warfarina:

Debido al riesgo de sangrado, la coadministración de Clopidogrel y Warfarina debe realizarse con precaución.

Heparina:

En un estudio con pacientes sanos que recibieron Clopidogrel más heparina no fue necesario modificar la dosis de esta última y tampoco se alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La co-

administración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el Clopidogrel. No obstante, no se ha establecido la seguridad de esta combinación, por lo que debe efectuarse con precaución.

Antiinflamatorios no esteroides:

La administración conjunta de AINEs con Clopidogrel puede incrementar la pérdida de sangre oculta gastrointestinal.

Trombolíticos:

La seguridad de la administración concomitante de Clopidogrel, trombolíticos y heparina fue evaluada en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente significativas fue similar a la observada cuando se administraron simultáneamente trombolíticos y heparina con aspirina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):

La administración conjunta de Clopidogrel con ISRSs debe ser manejada con precaución, debido al aumento del riesgo de sangrado.

Otros tratamientos concomitantes:

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando el Clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina o ambos. Tampoco por la coadministración de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

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

A altas concentraciones in vitro, el Clopidogrel inhibe el citocromo P450 (2C9). Por ello puede interferir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina, y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides, pero no hay datos que permitan predecir la magnitud de estas interacciones. Datos de estudios clínicos indican que la fenitoína y la tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con Clopidogrel en forma segura. El uso conjunto de Clopidogrel con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa debe realizarse con precaución, ya que también es posible una interacción farmacodinámica.

Además de los estudios sobre interacciones específicas antes mencionadas, los pacientes que ingresaron a otro gran estudio clínico, recibieron gran variedad de medicación concomitante como diuréticos, agentes betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, hipoglucemiantes, agentes antiepilépticos, tratamiento de reemplazo hormonal, heparinas (sin fraccionar y de bajo peso molecular), sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Interacciones droga/ resultados de análisis de laboratorio:

No se han descripto.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas observadas durante estudios clínicos:

Estudios clínicos demostraron que la tolerabilidad promedio de Clopidogrel es similar a la de aspirina, independientemente de la edad, sexo y raza, con una incidencia aproximadamente igual (13%) de pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas.

Las reacciones adversas clínicamente significativas observadas en estudios clínicos fueron:

Trastornos hemorrágicos:

Ocasionalmente desórdenes hemorrágicos como hemorragia gastrointestinal (2%) de los cuales sólo un 0,7% requirió hospitalización. En pacientes que recibían aspirina, los porcentajes correspondientes fueron 2,7% y 1,1% respectivamente. La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% para Clopidogrel en comparación con el 0,5% para aspirina. Los efectos adversos reportados más frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: púrpura, contusiones y epistaxis. Menos frecuentes fueron: hematomas, hematuria y hemorragia ocular, principalmente conjuntival.

En estudios clínicos en los que se administró Clopidogrel + aspirina o placebo + aspirina, se observó un aumento de sangrados mayores y menores en los pacientes que recibían Clopidogrel + aspirina respecto de los que recibían placebo + aspirina.(3,7% y 2,7% respectivamente para mayores y 5,1 y 2,4% respectivamente para menores.). Los sitios principales de sangrado fueron el aparato gastrointestinal y los sitios de punción arterial. La incidencia de hemorragia intracraneal (0,1%) y sangrado mortal (0,2%) fue igual en ambos grupos. Pero la tasa de sangrados mayores sin riesgo de vida, fue significativamente más alto con Clopidogrel + aspirina (1,6%) vs placebo + aspirina (1%). El porcentaje de eventos de sangrado mayores con Clopidogrel + aspirina fue dosis dependiente respecto de la aspirina.

No se produjo aumento en los sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a la cirugía de injerto de bypass coronario en pacientes que interrumpieron la terapia más de 5 días previos a la cirugía (eventos: 4,4% Clopidogrel + aspirina; 5,3% placebo + aspirina). En pacientes que no interrumpieron el tratamiento antes de la cirugía el porcentaje de eventos fue del 9,6% para Clopidogrel + aspirina y de 6,3% para placebo + aspirina.

Trastornos hematológicos:

Neutropenia / Agranulocitosis: si bien el riesgo de mielotoxicidad con Clopidogrel parece ser muy bajo, se debe considerar esta posibilidad cuando un paciente presenta fiebre u otro signo de infección.

Trombocitopenia severa: fue del 0,2% para Clopidogrel y de 0,1% para aspirina.

Trastornos gastrointestinales:

La incidencia de estas reacciones (dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación) fue del 27,1% comparado con el 29,8% para

aspirina. La incidencia de úlceras pépticas, gástricas o duodenales fue del 0,7% para Clopidogrel y 1,2 % para aspirina. Se informaron casos de diarrea en 4,5 % de los pacientes tratados con Clopidogrel en comparación con en 3,4% de pacientes tratados con aspirina. Estos casos raramente fueron severos (Clopidogrel 0,2% y aspirina 0,1%). La incidencia de pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento debido a reacciones gastrointestinales adversas fue 3,2 % para Clopidogrel y 4,0 % para aspirina.

Otras reacciones adversas observadas en estudios clínicos

Frecuente (>1% <10%); poco frecuentes (>0,1% <1%); raro (> 0,01% <0,1%); muy raro (<0,01%)

Sistema Linfático y Sanguíneo: poco frecuentes: aumento del tiempo de sangrado, disminución del recuento de plaquetas.

Sistema retículo- endotelial y fórmula leucocitaria: poco frecuentes: leucopenia, disminución del recuento de neutrófilos y eosinofilia.

Sistema Nervioso Central y Periférico: poco frecuentes: cefalea, mareos, parestesia; raros: vértigo.

Piel y Anexos: poco frecuentes: rash, prurito.

Reacciones adversas reportadas desde la comercialización:

Las frecuencias de las siguientes reacciones adversas, reportadas a partir de la comercialización del Clopidogrel, no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: hemorragias en la piel, músculo esquelético, ojos, tracto respiratorio; epistaxis; hematuria; hemorragia de la herida quirúrgica; hemorragias intracraneales; gastrointestinales y retroperitoneales; agranulocitosis; anemia aplásica/panцитopenia; púrpura trombocitopénica trombótica (PPT); hemofilia A adquirida.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones anafilactoides; enfermedad del suero; hipersensibilidad cruzada entre tienopiridinas (ticlopidina, prasugrel).

Trastornos psiquiátricos: confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: alteraciones del gusto.

Trastornos vasculares: vasculitis, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo; neumonitis intersticial; neumonía eosinofílica.

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

Trastornos hepatobiliares: hepatitis (no infecciosa), falla hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: rash maculopapular eritematoso o exfoliativo, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas, eosinofilia, eczema y liquen plano.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo: ar-

tralgia, artritis, mialgia.

Trastornos renales y urinarios: glomerulopatía.

Trastornos generales: fiebre.

Análisis de laboratorio: función hepática anormal, aumento de la creatinina sanguínea.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación de Clopidogrel puede prolongar el tiempo de sangría y en consecuencia puede provocar complicaciones hemorrágicas.

No se ha encontrado ningún antídoto para la actividad farmacológica del Clopidogrel. En caso de ser necesaria una rápida corrección puede ser adecuada la transfusión de plaquetas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600

PRESENTACIÓN

Envases por 10 y 30 comprimidos recubiertos.

Conservar en su envase original, a temperatura de entre 15 y 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión: Noviembre 2015

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 54.057

Dirección Técnica: Marcelo Rizzo - Farmacéutico

ROSPAW

Santos Dumont 4744 (1427) – Ciudad de Buenos Aires

1204070-9-0621

DORSO