

**PICLOKARE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CLOPIDOGREL
FICHA TÉCNICA**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piclokare Comprimidos Recubiertos 75 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Bisulfato de Clopidogrel equivalente a 75 mg de Clopidogrel

Excipientes

Celulosa Microcristalina; Manitol (Pearlitol SD 200); Croscarmelosa Sódica; Aceite de Castor Hidrogenado (Polvo); Agua Purificada, Colores: Óxido de Hierro de color rojo y Dióxido de Titanio

FORMA FARMACÉUTICA

Tableta rosa recubierta redonda biconvexa rosa.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Para la prevención de eventos aterotrombóticos en:

- Infarto de Miocardio (MI) Reciente, accidente cerebrovascular reciente y trastorno vascular periférico establecido:

Pacientes que han sufrido infarto de miocardio (desde unos cuantos días hasta menos de 35 días), accidente isquémico (desde 7 días hasta menos de 6 meses) o trastorno vascular periférico establecido.

- Síndrome coronario agudo:

Pacientes que han sufrido síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que han sido sometidos a la colocación de endoprótesis vascular después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con ASA en pacientes tratados desde un punto de vista médico elegibles para terapia trombolítica. En este contexto se ha demostrado que clopidogrel reduce la tasa de mortalidad global y la tasa de un criterio de valoración combinado para mortalidad, reinfarto o accidente cerebrovascular. No se sabe si este beneficio sea válido para pacientes que reciben angioplastia primaria.

Dosis y Administración

Ruta de Administración

Para uso oral

Adultos/ Ancianos

Se recomienda una dosis diaria de una tableta de 75mg con o sin alimentos:

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

- IM reciente, accidente cerebrovascular reciente y trastorno vascular periférico establecido

En pacientes que sufren 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 deberá ser iniciado con una dosis de carga única de 300 mg y luego continuarse a 75 mg una vez al día (con ácido acetilsalicílico (ASA) 75 mg-325 mg diariamente). Dado que dosis mayores de ASA estuvieron asociadas con un mayor riesgo de sangrado se recomienda que la dosis de ASA no deberá ser mayor de 100 mg. La duración óptima del tratamiento no ha sido formalmente establecida. Los datos clínicos sustentan el uso hasta 12 meses, y el beneficio máximo se vio a los 3 meses.
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: se deberá suministrar clopidogrel como una sola dosis diaria de 75 mg iniciado con una dosis de carga de 300 mg en combinación con ASA con o sin trombolíticos. Para pacientes mayores de 75 años se deberá iniciar con clopidogrel sin una dosis de carga. La terapia combinada deberá ser iniciada tan pronto como sea posible después de que los síntomas inicien y continuarse por lo menos cuatro semanas. El beneficio de la combinación de clopidogrel con ASA más allá de cuatro semanas no ha sido estudiado en este contexto.

Niños

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto se deberá usar clopidogrel con cuidado en estos pacientes (*ver la Sección de Farmacocinética*).

Insuficiencia hepática

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con trastorno hepático moderado que puedan presentar diátesis hemorrágica. Por lo tanto clopidogrel deberá ser usado con cuidado en estos pacientes (*ver la Sección de Farmacocinética*).

Contraindicaciones

Clopidogrel está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Sangrado patológico activo tal como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Advertencias y Precauciones

Sangrado

Debido al riesgo de sangrado y efectos indeseables hematológicos, se debe considerar con tiempo la determinación del recuento de células sanguíneas y/o otros exámenes apropiados en cualquier momento en que los síntomas clínicos sugieran el desarrollo de sangrado durante el curso del tratamiento (*ver Reacciones Adversas*). Como con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá ser usado con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas y en pacientes que reciban tratamiento con ASA, heparina, inhibidores de la

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) incluyendo los inhibidores de la Cox-2. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente por cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía. La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados (*Ver la Sección de Interacciones*).

Si un paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica programada y el efecto antiplaquetario es temporalmente no deseable, se deberá discontinuar el uso de clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deberán informar al médico y al dentista que están tomando clopidogrel antes de que cualquier cirugía sea programada y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y deberá ser usado con cuidado en pacientes que tengan lesiones con propensión a sangrar (particularmente gastrointestinal e intraocular).

Se les deberá decir a los pacientes que puede tomar más tiempo del usual el detener el sangrado cuando están tomando clopidogrel (solo o en combinación con ASA), y que deberá reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico.

Purpura trombopénica trombótica

Purpura trombopénica trombótica (TTP) ha sido reportada muy raramente con el uso de clopidogrel (*ver Sección Reacciones Adversas*), algunas veces después de una corta exposición. Es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con ya sea síntomas neurológicos, disfunción renal o fiebre. TTP es una afección potencialmente fatal que requiere de un tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis.

Accidente cerebrovascular isquémico

Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Farmacogenética

En base a los datos de la bibliografía especializada, los pacientes con la función CYP2C19 genéticamente reducida tienen una exposición sistémica inferior al metabolito activo de clopidogrel y respuestas antiplaquetarios disminuidas, y generalmente exhiben tasas de eventos cardiovasculares mayores después del infarto de miocardio que los pacientes con función CYP2C19 normal.

Metabolismo por CYP2C19

Dado que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por CYP2C19, el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima se podría esperar que resultara en niveles reducidos del metabolito activo de clopidogrel y una reducción en su eficacia clínica. Deberá desalentarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben a CYP2C19 (*ver la Sección de Interacciones*). Aunque la evidencia de la inhibición de CYP2C19 varía dentro de la clase de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios clínicos sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta clase. Por lo tanto, el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones deberá evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No hay evidencia de que otros

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

medicamentos que reducen el ácido estomacal tales como bloqueadores H₂ o antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.

Insuficiencia Renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto clopidogrel deberá ser usado con cuidado en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que presenten diátesis hemorrágica. Clopidogrel deberá por lo tanto ser usado con cuidado en esta población (*ver la Sección Contraindicaciones*).

Aceite de castor hidrogenado

Este medicamento contiene aceite de castor hidrogenado el cual puede causar molestias en el estómago y diarrea.

Interacciones

Anticoagulantes Orales

La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados (*ver Sección Advertencias y Precauciones*).

Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa

Clopidogrel deberá ser usado con cuidado en pacientes que puedan estar en riesgo de aumento de sangrado por trauma, cirugía u otras afecciones patológicas que reciban inhibidores concomitantes de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (*ver Sección Advertencias y Precauciones*).

Ácido Acetilsalicílico (ASA)

ASA no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación de plaquetas inducidas por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto de ASA sobre la agregación de plaquetas inducidas por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ASA dos veces al día por un día no incrementó significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingesta de clopidogrel. Es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, resultando en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante deberá realizarse con cuidado (*ver la Sección Advertencias y Precauciones*). No obstante, clopidogrel y ASA han sido administrados conjuntamente hasta por un año.

Heparina

En un estudio clínico llevado a cabo en sujetos sanos, clopidogrel no necesitó de la modificación de la dosis de heparina o de alterar el efecto de la heparina sobre la coagulación. La co-administración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación de plaquetas inducida por clopidogrel. Es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, resultando en un aumento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante deberá realizarse con cuidado (*ver la Sección Advertencias y Precauciones*).

Trombolíticos

La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, fibrina o agentes trombolíticos específicos sin fibrina y heparinas se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar al

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

observado cuando se coadministraron agentes trombolíticos y heparina con ASA (*ver la Sección Advertencias y Precauciones*).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

En un estudio clínico llevado a cabo con voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxen incrementó la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros NSAIDs es actualmente incierto si existe un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal con todos los NSAIDs. Consecuentemente, los NSAIDs incluyendo a los inhibidores de la Cox-2 y clopidogrel deberán ser coadministrados con cuidado (*ver la Sección Advertencias y Precauciones*).

Inhibidores de la CYP2C19

Dado que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por CYP2C19, el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima se podría esperar que diera como resultado concentraciones reducidas del metabolito activo procedente del medicamento clopidogrel y una reducción en su eficacia clínica. El uso concomitante de medicamentos que inhiban CYP2C19 deberá ser desalentado (*ver la Sección Advertencias y Precauciones*).

Medicamentos que inhiben a CYP2C19 incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol.

Inhibidores de la Bomba de Protones

Aunque la evidencia de la inhibición de CYP2C19 varía dentro de la clase de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios clínicos sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta clase. Por lo tanto, el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones deberá evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No hay evidencia de que otros medicamentos que reducen el ácido estomacal tales como bloqueadores H₂ o antiácidos interfiere con la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No hay datos disponibles relevantes.

Embarazo

Como no se tienen datos clínicos disponibles sobre la exposición a clopidogrel durante el embarazo, no deberá ser usado durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial al feto.

Los estudios con animales no indican efectos adversos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrional / fetal, parto o desarrollo postnatal.

Lactancia

Se desconoce si clopidogrel es excretado en la leche materna humana, por lo que no deberá ser usado en mujeres lactantes a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial al lactante.

Los estudios con animales han demostrado excreción de clopidogrel en la leche materna.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Capacidad de realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas

Clopidogrel no tiene o tiene influencia despreciable sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Reacciones Adversas

Datos de estudios clínicos

Clopidogrel ha sido evaluado por seguridad en más de 42,000 pacientes que han participado en estudios clínicos, incluyendo más de 9,000 pacientes tratados por 1 año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT se discuten a continuación. En general, 75 mg/día de clopidogrel fue bien tolerado comparado con ASA 325 mg/día en CAPRIE independientemente de la edad, género y raza. Además de la experiencia de los estudios clínicos, las reacciones adversas han sido reportadas espontáneamente.

El sangrado es la reacción más común tanto en estudios clínicos como en la experiencia post-comercialización en donde fue reportada en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento.

En CAPRIE, en pacientes tratados ya sea con clopidogrel o ASA, la incidencia global de cualquier sangrado fue de 9.3%. La incidencia de casos graves fue de 1.4% para clopidogrel y de 1.6% para ASA.

En CURE, la tasa de eventos de sangrado principal para clopidogrel+ASA fue dependiente de la dosis de ASA (<100mg: 2.6%; 100-200mg: 3.5%; >200mg: 4.9%) como fue la tasa por evento de sangrado principal para placebo + ASA (<100mg: 2.0%; 100-200mg: 2.3%; >200mg: 4.0%). El riesgo de sangrado (que pone la vida en peligro, mayor, menor, otra) disminuyó durante el curso del estudio: 0-1 meses (clopidogrel: 9.6%; placebo: 6.6%), 1-3- meses (clopidogrel: 4.5%; placebo: 2.3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3.8%; placebo: 1.6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3.2%; placebo: 1.5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1.9%; placebo: 1.0%).

No hubo exceso de grandes hemorragias con clopidogrel+ASA dentro de los 7 días después de la derivación aortocoronaria en pacientes que detuvieron la terapia por más de cinco días antes de la cirugía (4.4% clopidogrel +ASA vs. 5.3% placebo +ASA). En los pacientes que permanecieron en terapia dentro de los cinco días de la derivación aortocoronaria, la tasa de eventos fue de 9.6% para clopidogrel +ASA, y de 6.3% para placebo +ASA.

En CLARITY, hubo un incremento global en sangrado en el grupo de clopidogrel + ASA (17.4%) vs. el placebo + grupos de ASA (12.9%). La incidencia de sangrado mayor fue similar entre los grupos (1.3% versus 1.1% para el grupo de clopidogrel + ASA y el grupo de placebo + ASA, respectivamente). Esto fue consistente entre los subgrupos de paciente definido por sus características iniciales, y el tipo de terapia fibrinolítica o con heparina.

En COMMIT, la tasa global de sangrado principal no cerebral o sangrado cerebral fue baja y similar en ambos grupos (0.6% versus 0.5% en el grupo de clopidogrel + ASA y el grupos de placebo + ASA, respectivamente).

Datos Post-comercialización

Las reacciones adversas están clasificadas bajo la entrada por frecuencia usando la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$

No conocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, tiempo de prolongado de hemorragia

Raro: neutropenia, incluyendo neutropenia grave

Muy raro: purpura trombopénica trombótica (TTP), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raro: enfermedad del suero, reacción anafiláctica

Trastornos psiquiátricos

Muy raro: alucinaciones, confusión

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: sangrado intracraneal (algunos casos se reportaron con consecuencias fatales), cefalea, parestesia, mareo

Muy raro: trastornos del gusto

Trastornos oculares

Poco comunes: hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retinal)

Trastornos del oído y del laberinto

Raros: vértigo

Trastornos vasculares

Común: hematoma

Muy raro: hemorragia grave, hemorragia de la herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: epistaxis

Muy raro: hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, neumonitis intersticial

Trastornos gastrointestinales

Común: hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia

Poco común: úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómito, náusea, estreñimiento, flatulencia

Raro: hemorragia retroperitoneal

Muy raro: hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal con consecuencia fatal, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

Trastornos hepato biliares

Muy raro: insuficiencia hepática aguda, hepatitis, pruebas de función hepática anormales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: hematoma

Poco común: exantema, prurito, hemorragia de la piel (purpura)

Muy raro: dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, exantema eritematoso, urticaria, eczema, liquen plano

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raro: sangrado músculo-esquelético (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco común: hematuria

Muy raro: glomerulonefritis, creatinina elevada en sangre

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: sangrado en el sitio de aplicación

Muy raro: fiebre

Sobredosis

Síntomas y signos

La sobredosis después de la administración de clopidogrel puede llevar a un tiempo de hemorragia prolongado y complicaciones subsecuentes de hemorragia. Se deberá considerar una terapia apropiada si se observan hemorragias.

Tratamiento

No se ha encontrado antídoto a la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una rápida corrección del tiempo de hemorragia prolongado, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

Farmacología clínica

Farmacodinámica

Grupo Farmacoterapéutico

Inhibidores de la agregación de plaquetas excluyendo heparina.

Código ATC

B01AC04

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Clopidogrel es un profármaco, uno de cuyos metabolitos es un inhibidor de la agregación de plaquetas. Clopidogrel debe ser metabolizado por las enzimas CYP450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación de plaquetas. El metabolito activo de clopidogrel selectivamente inhibe el enlace de difosfato de adenosina (ADP) a su receptor de plaquetas P2Y₁₂ y la subsecuente activación mediada por ADP del complejo de glucoproteína GPIIb/IIIa, de este modo inhibiendo la agregación de plaquetas. Debido al enlace irreversible, las plaquetas expuestas son afectadas por el resto de su vida útil (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función de las plaquetas normales ocurre a una velocidad consistente con el recambio trombocítico. La agregación

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

plaquetaria inducida por agonistas diferentes a ADP es también inhibida por el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que se forma el metabolito activo por las enzimas CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a la inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrán una inhibición plaquetaria adecuada.

Dosis repetidas de 75 mg por día produjeron inhibición substancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; esto se incrementa progresivamente y alcanza el estado de equilibrio entre el día 3 y el día 7. En el estado de equilibrio, el nivel de inhibición promedio observado con una dosis de 75 mg por día estuvo entre 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia gradualmente retornaron a sus valores iniciales, generalmente dentro de los 5 días después de que el tratamiento se discontinuó.

Farmacocinética

Absorción

Después de dosis únicas y repetidas de 75 mg por día, clopidogrel es absorbido rápidamente. Las media de las concentraciones plasmáticas máximas de clopidogrel sin alteración (aproximadamente 2.2-2.5 ng/ml después de una sola dosis oral de 75 mg) ocurrieron aproximadamente 45 minutos después de la administración de la dosis. La absorción es al menos del 50%, en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y el metabolito (inactivo) circulante principal se enlazan reversiblemente *in vitro* a las proteínas del plasma humano (98% y 94% respectivamente). El enlace no es saturable *in vitro* sobre un amplio rango de concentración.

Metabolismo

Clopidogrel es en gran medida metabolizado por el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel es metabolizado de acuerdo a dos rutas metabólicas principales: una mediada por esterasas y llevando a la hidrólisis en su derivado del ácido carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes), y uno mediado por múltiples citocromos P450. Clopidogrel es primero metabolizado al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El subsecuente metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un tiol derivado de clopidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica es mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiol activo el cual ha sido aislado *in vitro*, se enlaza rápidamente e irreversiblemente a los receptores de plaquetas, por lo tanto inhibiendo la agregación de plaquetas.

La farmacocinética del metabolito activo de Clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, conforme son medidos por los ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren conforme al genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo en tanto que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 contabilizan el 85% de los alelos con función reducida en las personas de raza blanca y 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido incluyen CYP2C19*4, *5, *6, *7, y *8, pero estos son menos frecuentes en la población general.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

A la fecha, las respuestas antiplaquetarias disminuidas a clopidogrel han sido descritas para individuos que metabolizan de manera intermedia y lentamente en 21 estudios involucrando 4,520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiplaquetaria entre los grupos de genotipos varía entre los estudios dependiendo del método usado para evaluar la respuesta, pero típicamente es mayor del 30%.

Eliminación

Después de una dosis oral de clopidogrel marcado con ^{14}C en el hombre, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y aproximadamente el 46% en las heces en un intervalo de 120 horas después de la administración de la dosis. Después de una sola dosis oral de 75mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal fue de 8 horas después de la administración individual y repetida.

Poblaciones de pacientes especiales

Ancianos

Las concentraciones plasmáticas del metabolito circulante principal son significativamente mayores en los ancianos (>75 años) comparado con voluntarios sanos jóvenes pero estas concentraciones plasmáticas mayores no estuvieron asociadas con diferencias en la agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia. No se requiere de un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia Renal

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel por día en sujetos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue mas baja (25%) que la observada en sujetos sanos, no obstante, la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la vista en sujetos sanos recibiendo 75 mg de clopidogrel por día. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes (*ver la Sección de Dosis y Administración*).

Insuficiencia hepática

Después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel por día por 10 días en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. Además la media de prolongación del tiempo de hemorragia fue también similar en los dos grupos (*ver la Sección de Dosis y Administración*).

Raza

La prevalencia de alelos CYP2C19 que resultan en un metabolismo CYP2C19 intermedio o lento difiere de acuerdo a la raza / etnicidad.

Estudios clínicos

No relevantes para este producto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Durante los estudios no clínicos en ratas y babuinos, los efectos mas frecuentemente observados fueron cambios hepáticos. Estos ocurrieron en dosis representando al menos 25 veces la exposición vista en humanos recibiendo la dosis clínica de 75 mg/día y fueron una consecuencia de un efecto sobre las enzimas metabolizadoras hepáticas. No se

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA

observó ningún efecto sobre las enzimas metabolizadoras hepáticas en humanos recibiendo clopidogrel en la dosis terapéutica.

A dosis muy altas, se reportó una tolerabilidad gástrica pobre (gastritis, erosiones gástricas y/o vómito) de clopidogrel en la rata y babuino.

No hubo evidencia de efecto carcinogénico cuando se administró clopidogrel por 78 semanas a ratones y 104 semanas a ratas cuando se suministró en dosis hasta de 77 mg/kg por día (representando al menos 25 veces la exposición vista en humanos recibiendo la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido probado en un rango de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no mostró actividad genotóxica.

Se encontró que Clopidogrel no tiene efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra y no fue teratogénico ni en ratas o conejos. Cuando se suministró a ratas lactantes, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Los estudios farmacocinéticos específicos realizados con clopidogrel marcado radioactivo han mostrado que el compuesto original o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad), o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Vida útil

La fecha de caducidad está indicada en el envase.

Almacenamiento:

Almacenar por debajo de 30°C.

Proteger de la luz y de la humedad.

Naturaleza y Contenido del Contenedor

Empaque Alu-Alu

Incompatibilidades

No hay datos disponibles relevantes.

Uso y manejo

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños



Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola

Director Técnico

Dr Reddy's Laboratories Chile SpA