

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NEFAZAN® (Clopidogrel)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	75,0 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 15 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	IP CARGO, CORP, La Habana, Cuba
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., Buenos Aires, Argentina. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	074-25D3
Fecha de Inscripción:	26 de mayo de 2025
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Clopidogrel (eq. a 97,87mg de clopidogrel bisulfato)	75,0 mg
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Prevención de eventos aterotrombóticos NEFAZAN está indicado en:

Pacientes adultos que sufren un infarto de miocardio (desde unos pocos días luego del evento hasta menos de 35 días), accidente cerebrovascular isquémico (desde los 7 días hasta menos de 6 meses) o tienen arteriopatía periférica establecida.

Pacientes adultos que sufren síndrome coronario agudo: - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluidos pacientes sometidos a la colocación de un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes que reciben tratamiento médico y son elegibles para terapia trombolítica.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en la fibrilación auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo de eventos vasculares, que no son adecuados para recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que tienen un riesgo bajo de hemorragias, NEFAZAN está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluidos los accidentes cerebrovasculares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.
Deterioro grave de la función hepática.

Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Contiene Lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hemorragia y trastornos hematológicos

Debido al riesgo de hemorragias y reacciones adversas hematológicas, se debe considerar hacer un hemograma y/u otras pruebas adecuadas inmediatamente si aparecen síntomas indicativos de hemorragia durante el transcurso del tratamiento. Al igual que con otros agentes antiplaquetarios, el clopidogrel debe usarse con precaución en pacientes que podrían estar en riesgo de aumento de hemorragias a partir de un traumatismo, una cirugía u otras condiciones patológicas y en pacientes tratados con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la Cox-2, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Se debe realizar un cuidadoso seguimiento a los pacientes para detectar cualquier signo de hemorragia, incluso hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos invasivos o una cirugía cardíaca. No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de la hemorragia.

Si un paciente debe someterse a una cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario en forma temporal, se debe discontinuar clopidogrel 7 días antes de la cirugía. Los pacientes deben informar a los médicos y dentistas que están tomando clopidogrel antes de planificar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otro producto medicinal nuevo. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y debe usarse con precaución en los pacientes que tienen lesiones propensas a sangrar (especialmente lesiones gastrointestinales e intraoculares).

Se debe informar a los pacientes que cuando toman clopidogrel (solo o en combinación con AAS), detener una hemorragia puede tomar más tiempo que el habitual, y que deben notificar a su médico cualquier hemorragia no habitual (ya sea por el sitio o la duración de la hemorragia).

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Se ha informado púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) en forma muy poco frecuente después del uso de clopidogrel, a veces después de una exposición breve. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada a hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere un tratamiento inmediato, incluida la plasmaféresis.

Hemofilia adquirida

Se han reportado casos de hemofilia adquirida luego del uso de clopidogrel. En los casos confirmados de una prolongación aislada del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) con o sin hemorragia, debe considerarse la presencia de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben recibir asistencia y tratamiento especializado y se debe discontinuar el tratamiento con clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

Debido a la falta de datos, no es posible recomendar clopidogrel durante los 7 días posteriores a un accidente cerebro vascular isquémico.

Contiene Tartrazina puede producir reacciones alérgicas como: asma bronquial, especialmente en personas alérgicas al ácido acetilsalicílico.

Pacientes con diabetes mellitus.

Efectos indeseables:

Se ha evaluado la seguridad de clopidogrel en más de 44.000 pacientes que participaron en estudios clínicos, incluidos más de 12.000 pacientes tratados durante 1 año o más. En general, la dosis de 75 mg/día de clopidogrel fue similar a la dosis de 325 mg/día de AAS, independientemente de la edad, el sexo o la raza. A continuación, se analizan las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en diferentes estudios. Además de la experiencia en estudios clínicos, se informaron reacciones adversas en forma espontánea.

La hemorragia es la reacción más frecuente, reportada tanto en los estudios clínicos como en la experiencia posterior a la comercialización, durante la cual se informó mayormente en el primer mes de tratamiento.

Se observó en un estudio, que en los pacientes tratados con clopidogrel o AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue similar con clopidogrel y AAS. En otro estudio, no se produjo un exceso de hemorragias importantes con clopidogrel más AAS dentro de los 7 días posteriores a una cirugía de injerto de bypass coronario en los pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía. En los pacientes que continuaron con el tratamiento dentro de los 5 días de la cirugía de bypass coronario, el índice de eventos fue del 9,6% con clopidogrel más AAS, y del 6,3% con placebo más AAS.

En otro estudio, se produjo un aumento global de las hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS. La incidencia de hemorragia importante fue similar entre los grupos. Este hecho fue consistente en los subgrupos de pacientes definidos según las características basales y el tipo de tratamiento con fibrinolíticos o heparina.

En otro estudio, el índice global de hemorragia importante no cerebral o hemorragia cerebral fue bajo y similar en ambos grupos.

En otro estudio, el índice de hemorragia importante fue mayor en el grupo de clopidogrel más AAS que en el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias importantes fueron en su mayoría de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel más AAS; 3,5% en el grupo de placebo más AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% frente a 1,8%). Hubo un exceso de hemorragia intracraneal en el grupo de clopidogrel más AAS en comparación con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel más AAS y 0,7% en el grupo de placebo más AAS) y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define según las siguientes convenciones: frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$).

Trastornos hemorrágicos:

Púrpura/equimosis/hematoma 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 ASA.

Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periférico:

Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia.

Raros: vértigos.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal y dispepsia.

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

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación:

Poco frecuentes: Aumento del tiempo de hemorragia y disminución del recuento de plaquetas.

Trastornos de piel y anejos:

Poco frecuentes: rash y prurito.

Trastornos de RES y de la fórmula leucocitaria:

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

Muy raras: insuficiencia hepática aguda, hepatitis.

Posología y modo de administración:

NEFAZAN se debe administrar en dosis diaria única de 75 mg. Puede administrarse con o sin alimentos.

La dosis de clopidogrel de 300 mg está diseñado para usarse como dosis de carga en pacientes que sufren síndrome coronario agudo:

Pacientes adultos y de edad avanzada

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 de carga única de 300 mg y luego continuar con 75 mg una vez al día (con AAS 75 mg - 325 mg diarios). Dado que se asoció el uso de dosis más altas de AAS con un mayor riesgo de hemorragias, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. No se ha establecido formalmente la duración óptima del tratamiento. Los datos de ensayos clínicos respaldan el uso durante un máximo de 12 meses, y el beneficio máximo se observó a los 3 meses.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS con o sin trombolíticos. Para los pacientes mayores de 75 años, se debe iniciar el tratamiento con clopidogrel sin una dosis de carga. El tratamiento combinado debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas y debe continuar durante al menos 4 semanas. No se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más allá de las 4 semanas en este contexto.

Pacientes con fibrilación auricular: se debe administrar clopidogrel en una dosis diaria única de 75 mg. El AAS (75 - 100 mg diarios) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel.

Si se omite una dosis:

Dentro de las 12 horas después del horario habitual programado: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y luego tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado.

Por más de 12 horas: el paciente debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual programado y no debe duplicar la dosis.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años.

Deterioro de la función renal

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro de la función renal.

Deterioro de la función hepática

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con deterioro moderado de la función hepática quienes podrían tener diátesis hemorrágica.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: Existe un mayor riesgo de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. Se debe realizar con precaución la administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia.

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales ya que podrían aumentar la intensidad de las hemorragias. Si bien la administración de 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la S-warfarina ni la Razón Internacional Normalizada (RIN) en los pacientes que reciben warfarina a largo plazo, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a los efectos independientes sobre la hemostasis.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: clopidogrel debe usarse con precaución en los pacientes que reciben inhibidores de la glucoproteína de la IIb/IIIa.

Ácido acetilsalicílico (AAS): el AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el clopidogrel potenció el efecto del AAS sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 1 día no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de hemorragia inducido por la ingesta de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso concomitante.

Sin embargo, el clopidogrel y el AAS se han administrado juntos durante un máximo de 1 año.

Heparina: en un estudio clínico hecho en sujetos sanos, el clopidogrel no requirió una modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no afectó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre el clopidogrel y la heparina, lo que causaría un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, se debe tener precaución con el uso concomitante.

Trombolíticos: se evaluó la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, agentes trombolíticos específicos o no de la fibrina, y heparinas en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragia clínicamente significativa fue similar a la observada cuando se coadministran agentes trombolíticos y heparina con AAS.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): 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 falta de estudios de interacción con otros AINES, actualmente no es claro si existe un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINES. En consecuencia, los AINES, incluidos los inhibidores de la Cox-2, y el clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe ser llevada a cabo con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: dado que el clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se prevé que el uso de productos medicinales que inhiban la actividad de esta enzima produzca una reducción de los niveles del fármaco del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. A modo de precaución, se debe desalentar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Los productos medicinales que son potentes o moderados inhibidores del CYP2C19 incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): la administración diaria de 80 mg de omeprazol a la misma hora que el clopidogrel o con una diferencia de 12 horas entre la administración de ambos fármacos disminuyó la exposición del metabolito activo en un 45% (dosis de carga) y en un 40% (dosis de mantenimiento). La disminución estuvo asociada con una reducción del 39% (dosis de carga) y 21% (dosis de mantenimiento) de la inhibición de la agregación plaquetaria. Se prevé que el esomeprazol tenga una interacción similar con el clopidogrel.

Se han informado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética (PK) /farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares importantes en estudios de observación y clínicos. Como precaución, se debe desalentar el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol.

Se observaron reducciones menos pronunciadas de la exposición del metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron en un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Este hecho estuvo asociado con una reducción de la

media de la inhibición de la agregación plaquetaria en un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que el clopidogrel puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros productos medicinales que reducen el ácido estomacal, como los bloqueadores de la H₂, o los antiácidos interfieran con la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la exposición al clopidogrel durante el embarazo, es preferible no usar clopidogrel durante ese período a modo de precaución.

Los estudios hechos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto del embarazo, el desarrollo embrifetal, el parto ni el desarrollo postnatal.

Lactancia

Se desconoce si el clopidogrel se excreta en la leche materna. Los estudios en animales demostraron excreción de clopidogrel en la leche. Como medida de precaución, no debe continuarse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado que clopidogrel altere la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Clopidogrel no influye o influye en forma insignificante sobre la capacidad de manejar vehículos y usar maquinarias.

Sobredosis:

Una sobredosis con la administración de clopidogrel puede producir una prolongación del tiempo de hemorragia y complicaciones hemorrágicas posteriores. Se debe considerar un tratamiento adecuado si se observa una hemorragia.

No se ha descubierto un antídoto para la actividad farmacológica del clopidogrel. Si se requiere una corrección inmediata del tiempo de hemorragia, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: B01AC04.

Grupo farmacoterapéutico: B: Sangre y órganos formadores de sangre, B01: Agentes antitrombóticos, B01A: Agentes antitrombóticos, B01AC: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excl. heparina.

Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Es necesaria la biotransformación de clopidogrel para conseguir la inhibición de la agregación plaquetaria.

Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. Clopidogrel actúa modificando de forma irreversible el receptor plaquetario del ADP. Por consiguiente, las plaquetas expuestas a clopidogrel se ven afectadas durante el resto de su vida y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las plaquetas.

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

Absorción:

Después de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg al día, clopidogrel se absorbe rápidamente. La media de los niveles plasmáticos máximos de clopidogrel sin modificaciones (aproximadamente 2,2 -2,5 ng/ml después de una dosis oral única de 75 mg)

se produjo alrededor de 45 minutos después de la dosis. La absorción es de al menos el 50%, sobre la base de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución:

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen en forma reversible in vitro a las proteínas del plasma humano (98% y 94%, respectivamente). La unión no es saturable in vitro con un amplio rango de concentraciones.

Metabolismo:

Clopidogrel es mayormente metabolizado por el hígado. In vitro e in vivo, clopidogrel se metaboliza por dos vías metabólicas principales: una mediada por esterasas y que produce la hidrólisis en su derivado inactivo de ácido carboxílico (85% de los metabolitos circulantes), y una mediada por múltiples citocromos P450. En primer lugar, el clopidogrel se metaboliza a un metabolito intermedio: 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo posterior del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel produce la

formación del metabolito activo, un derivado tiol del clopidogrel. In vitro, esta vía metabólica está mediada por el CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo del tiol ha sido aislado in vitro, se une rápida e irreversiblemente a los receptores plaquetarios, y así inhiben la agregación plaquetaria.

La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo es dos veces más alta después de una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel como después de cuatro días con una dosis de mantenimiento de 75 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ se produce aproximadamente 30 a 60 minutos después de la administración.

Eliminación:

Después de una dosis oral de clopidogrel radiomarcado con ^{14}C en el ser humano, aproximadamente el 50% se excretó en la orina y alrededor del 46% en las heces durante el intervalo de 120 horas después de la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, la vida media del clopidogrel fue de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) fue de 8 horas después de la administración de dosis única y repetida.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de mayo de 2025.