

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CLOPIDOGREL-75
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	75 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de AL/AL con 7 tabletas revestidas cada uno. Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC, LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-15-110-B01
Fecha de Inscripción:	7 de septiembre de 2015
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Clopidogrel	75,0 mg
(eq. a 97,875 mg de bisulfato de clopidogrel)	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular) en pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida.

Esta indicación se basa en los resultados del estudio CAPRIE que comparó clopidogrel con ácido acetilsalicílico (ASA). La ligera pero estadísticamente significativa diferencia de clopidogrel sobre ASA fue debida principalmente a los pacientes incluidos por arteriopatía periférica.

Contraindicaciones:

Este producto contiene lactosa, por lo que está contraindicado en pacientes con galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de la glucosa y de la galactosa o déficit de lactasa.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente del producto.

Insuficiencia hepática severa.

Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Lactancia materna.

Precauciones:

Tal como sucede con otros fármacos antiplaquetarios, clopidogrel debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debido a traumatismos, cirugía u otras situaciones patológicas. Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 7 días antes de la intervención. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presentan lesiones con propensión a sangrar (particularmente, gastrointestinales e intraoculares).

Debe advertirse a los pacientes de la posibilidad de hemorragias más prolongadas cuando están en tratamiento con clopidogrel, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual.

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel.

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

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. En consecuencia, clopidogrel debe administrarse con precaución a este grupo de pacientes.

No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede incrementar la intensidad de los sangrados.

Debido al posible aumento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de clopidogrel con ASA, AINEs, heparina o trombolíticos debe realizarse con precaución.

Los medicamentos que puedan producir lesiones gastrointestinales (por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos) deben utilizarse con precaución en pacientes bajo tratamiento con clopidogrel.

Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a la falta de datos no se recomienda la administración de clopidogrel durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco es excretado en leche humana, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Contiene lactosa.

En pacientes con infarto agudo de miocardio el tratamiento con clopidogrel no debe iniciarse durante los primeros días tras el infarto de miocardio.

Debido a la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado en angina inestable, ACTP (stenting), injerto de derivación aortocoronaria e infarto cerebral isquémico agudo (menos de 7 días).

Efectos indeseables:

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:

Adultos y ancianos:

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg con o sin alimentos.

Niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ácido acetilsalicílico (ASA): ASA no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ASA en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ASA dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente el alargamiento del tiempo de sangría inducido por la administración de clopidogrel. No se ha establecido la seguridad de la administración crónica concomitante de ASA y clopidogrel

Heparina: en un estudio clínico realizado en individuos sanos, clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de esta combinación y la administración concomitante debe efectuarse con precaución

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, rt-PA y heparina se estudió en pacientes que habían sufrido infarto de miocardio recientemente. La incidencia de hemorragias clínicamente significativas fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente rt-PA y heparina con AAS. No se ha establecido la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel y otros agentes trombolíticos y deberá realizarse con precaución

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno aumentó la pérdida oculta de sangre gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no está claro, actualmente, si se produce un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs deberá realizarse con precaución

Otros tratamientos concomitantes: se han realizado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacción farmacocinética y farmacodinámica. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

No se observó modificación de la farmacocinética de digoxina o teofilina por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmáticos de fármacos, tales como fenitoína y tolbutamida y los AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel de forma segura.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a la falta de datos no se recomienda la administración de clopidogrel durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si este fármaco es excretado en leche humana, no se recomienda su uso durante la lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

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 a la prolongación del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de clopidogrel

Propiedades farmacodinámicas:

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):

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg/día. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de la molécula original son muy bajas y por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/l) transcurridas 2 horas tras su administración. La absorción es al menos del 50 % en base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Clopidogrel sufre un importante metabolismo hepático y su metabolito principal, que es inactivo, es el derivado carboxílico, que representa alrededor del 85 % del compuesto circulante en plasma. El nivel plasmático máximo de este metabolito (aproximadamente 3 mg/l tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg) se alcanza aproximadamente al cabo de una hora después de la administración.

Clopidogrel es un profármaco. El metabolito activo, un derivado tiol, se forma por oxidación de clopidogrel a 2-oxo-clopidogrel e hidrólisis subsiguiente. El paso oxidativo está regulado primariamente por los isoenzimas 2B6 y 3A4 del Citocromo P450 y en menor medida por los 1A1, 1A2 y 2C19. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente y de forma irreversible a receptores plaquetarios, inhibiendo entonces la agregación plaquetaria. Este metabolito no ha sido detectado en plasma.

La cinética del metabolito principal circulante es lineal (las concentraciones plasmáticas aumentan proporcionalmente a la dosis) para el rango de dosis de clopidogrel comprendido entre 50 y 150 mg.⁷ *In vitro*, clopidogrel y el metabolito principal circulante se unen de forma reversible a proteínas plasmáticas humanas (98 % y 94 % respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con ¹⁴C en humanos, aproximadamente el 50 % se excreta por orina y aproximadamente el 46 % por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. La vida media de eliminación del metabolito circulante principal es de 8 horas tras administraciones únicas y repetidas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2017.