

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Folleto de Información Profesional**CLOPIDOGREL**

Clopidogrel 75 mg comprimido recubierto.

DESCRIPCION

Clopidogrel es un potente inhibidor específico de la agregación plaquetaria.

Se encuentra disponible como comprimido recubierto de 75 mg para administración oral. Excipientes: manitol, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 6000, celulosa microcristalina, aceite de ricino hidrogenado, lactosa, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

CLOPIDOGREL (clopidogrel como sulfato) está indicado para la reducción de los siguientes incidentes aterotrombóticos:

- Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular isquémico reciente o enfermedad arterial periférica establecida

En los pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) e infarto cerebral recientes o enfermedad arterial periférica establecida, CLOPIDOGREL ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de nuevo infarto cerebral isquémico (fatal o no), nuevo IM (fatal o no) y otras muertes vasculares.

- Síndrome coronario agudo

En los pacientes con síndrome coronario agudo **sin supradesnivel del segmento ST** (angina inestable/ IM sin onda Q), incluyendo a pacientes que han estado manejados médicamente y aquellos que han sido manejados con una intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o bypass (CABG), CLOPIDOGREL ha demostrado que reduce la tasa de un parámetro combinado de muerte cardiovascular, IM o accidente vascular, así como la tasa de un parámetro combinado de muerte cardiovascular, IM, accidente vascular o isquemia refractaria.

En pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) en pacientes tratados médicamente, elegibles para terapia tromboembólica.

CLOPIDOGREL® está indicado en adultos para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular

~~En pacientes con fibrilación auricular (FA) con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares que pueden recibir terapia antagonista de la Vitamina K (VKA), la VKA ha demostrado estar asociada con mejores beneficios clínicos que el ácido acetil salicílico (AAS) solo o que con la combinación de clopidogrel con AAS para la reducción de accidentes cerebrovasculares.~~

En pacientes **adultos** con fibrilación auricular (FA) que tienen al menos un factor de riesgo para eventos cardiovasculares y que ~~no pueden recibir terapia~~ **son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (VKA) y que tienen un índice de hemorragia bajo**, (por ejemplo, riesgo específico de sangrado, evaluación médica de que el paciente no es capaz de cumplir con el monitoreo del Rango Internacional Normalizado (RIN), o que el uso de VKA no es apropiado), el clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, inclusive accidente cerebrovascular. ~~Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa del resultado final combinado para accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM), embolismo sistémico~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
14 FEB 2012
N° Ref.: <u>MT 265191/11</u> N° Registro: <u>F-16637/07</u> Firma Profesional: _____

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

~~no SNC (no del Sistema Nervioso Central), o muerte vascular, principalmente por la reducción de accidente cerebrovascular (Léase Farmacodinámica, Eficacia Clínica / Estudios clínicos).~~

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMNISTRACIÓN

Infarto reciente del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico reciente o enfermedad arterial establecida

La dosis recomendada de CLOPIDOGREL es de 75 mg una vez al día.

Síndrome coronario agudo

.-Para los pacientes con un síndrome coronario agudo **sin elevación del segmento ST** (angina inestable/IM sin onda Q), el tratamiento con CLOPIDOGREL debe iniciarse con una dosis de ataque única de 300 mg, seguida luego por la administración de 75 mg una vez al día. El ácido acetilsalicílico (75 mg- 325 mg una vez al día) debe iniciarse y continuarse en combinación con CLOPIDOGREL. En el estudio CURE, la mayoría de pacientes con síndrome coronario agudo, también recibieron heparina en forma aguda (ver Estudios clínicos).

.-Para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST la dosis recomendada de CLOPIDOGREL es de 75 mg una vez al día, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (300 mg fue usado en el Estudio CLARITY, ver Estudios clínicos).

Fibrilación auricular

Clopidogrel debe administrarse en una toma única diaria de 75 mg. Debe iniciarse AAS (75-100 mg **diarios**) y continuarse en combinación con clopidogrel (Léase Farmacodinámica, Eficacia Clínica / Estudios clínicos).

Farmacogenética

Pacientes con una pobre condición metabolizadora CYP2C19 se asocian con respuesta disminuida a clopidogrel. El régimen posológico óptimo para los metabolizadores pobres, aún no está determinado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada No se necesita ajustar la dosis para estos pacientes.

Pacientes con enfermedad renal o hepática No se necesita ajustar la dosis para estos pacientes considerando que la experiencia clínica en estos pacientes es limitada, clopidogrel debe ser utilizado con precaución en estos casos. (Referirse a la Sección Farmacología Clínica: Poblaciones Especiales).

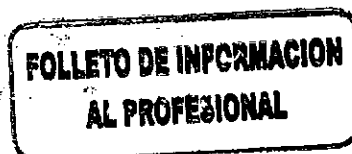
Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad ni eficacia en pacientes menores de 18 años.

Clopidogrel se puede administrar con o sin alimentos

CONTRAINDICACIONES

El uso de CLOPIDOGREL está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquier componente del producto.
- Sangrado activo patológico, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática severa



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

- Lactancia materna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Debido al riesgo de sangrado y efectos hematológicos no deseados, cada vez que durante el curso del tratamiento surjan síntomas clínicos sospechosos, se debe considerar la pronta realización de hemograma y/o otras pruebas apropiadas.

Tal como sucede con otros fármacos antiplaquetarios, clopidogrel debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sangrado debido a traumatismos, cirugía u otras condiciones patológicas. Si el paciente va a ser sometido a cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administración de clopidogrel debe suspenderse 5 a 7 días antes de la intervención.

En pacientes con crisis isquémica transitoria (TIA) reciente o accidente cerebrovascular isquémico, que presenten riesgo elevado de evento isquémico recurrente, la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico ha demostrado aumentar el sangrado mayor. Por lo tanto, dicha combinación debe considerarse con precaución fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado beneficios.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe administrarse con precaución en pacientes que presentan lesiones propensas a sangrar (en particular gastrointestinal e intraocular).

Debe advertirse a los pacientes la posibilidad de sangrado más prolongado cuando están en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con ácido acetilsalicílico), y que deben informar a su médico sobre cualquier sangrado inusual (lugar y duración). Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están en tratamiento con clopidogrel.

Púrpura trombocitopénico trombótico (PTT) ha sido informado rara vez después de utilizar clopidogrel, en ocasiones tras un tratamiento corto (<2 semanas). Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. La PTT es una condición grave que requiere tratamiento inmediato, incluyendo plasmaféresis.

Farmacogenética

Basados en la información de la literatura, pacientes con función CYP2C19 genéticamente reducida, tienen una menor exposición sistémica al metabolito activo de clopidogrel y una respuesta antiplaquetaria disminuida, y generalmente presentan luego de infarto al miocardio, mayores tasas de riesgo de eventos cardiovasculares que los pacientes con función CYP2C19 normal. Debido a que el clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima dé lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo y a una disminución de su eficacia clínica.

Insuficiencia renal: La experiencia con clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal grave, es limitada. Por lo tanto, su uso en esta población debe ser con precaución.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

Debido al aumento del riesgo de sangrado, no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con warfarina.

Drogas que pueden inducir lesiones gastrointestinales (como AAS o AINES) deberían usarse con precaución en pacientes que estén tomando clopidogrel.

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Trombolíticos: la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) y heparina, se estudió en pacientes que habían sufrido infarto al miocardio reciente. La incidencia de sangrados clínicamente significativos fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente el rt-PA y la heparina con ácido acetil salicílico.

Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa: debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa y clopidogrel, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: en un estudio clínico realizado en individuos sanos, clopidogrel no modificó el consumo total de heparina, ni el efecto de esta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, la administración concomitante debe efectuarse con precaución.

Anticoagulantes orales: debido al riesgo aumentado de sangrado, no se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con warfarina (ver precauciones y advertencias especiales).

Ácido acetil salicílico: el ácido acetil salicílico no modifica la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por clopidogrel, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetil salicílico en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetil salicílico dos veces al día por 1 día, no aumentó significativamente la prolongación del tiempo de sangría inducido por la administración de clopidogrel. Debido a que es posible una interacción farmacodinámica entre ácido acetil salicílico y clopidogrel, el uso concomitante debe hacerse con precaución (ver advertencias y precauciones especiales). Sin embargo, clopidogrel y ácido acetil salicílico (75-325 mg una vez al día) han sido administrados en conjunto hasta por un año.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno fue asociada con aumento de la pérdida de sangre oculta gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINEs no hay claridad respecto del riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal con todos los AINEs. En consecuencia, AINEs incluyendo inhibidores COX-2 y clopidogrel deben coadministrarse con precaución (ver advertencias y precauciones especiales).

Otros tratamientos concomitantes:

Dado que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por CYP2C19, es esperable que el uso de drogas que inhiben la actividad de esta enzima, produzcan una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y de la eficacia clínica. El uso concomitante de drogas que inhiben CYP2C19 (ej. omeprazol) debe ser desalentado. Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de los inhibidores de la bomba de protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

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

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fueron modificadas con la co-administración de clopidogrel bisulfato. Los antiácidos no modificaron la magnitud de la absorción de clopidogrel.

Datos de estudios en microsomas hepático humanos, indican que clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP 2C19). En consecuencia, esto podría potencialmente conducir a niveles plasmáticos elevados de drogas como fenitoína, tolbutamida, torsemida, tamoxifeno, fluvastatina y antiinflamatorios no esteroideos que son metabolizados por el CYP 2C19. Datos del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden ser administradas con seguridad con clopidogrel.

Además de la información descrita anteriormente sobre estudios de interacciones, los pacientes incluidos en estudios clínicos extensos (CAPRIE y CURE) recibieron otros fármacos concomitantes, incluyendo diuréticos, agentes beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del calcio, fármacos anticolesterolémicos, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), trombolíticos, heparina (no fraccionada y de bajo peso molecular), antagonistas GPIIb/IIIa, antiepilépticos y tratamientos de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

Se han efectuado estudios de reproducción en ratas, a dosis de hasta 500 mg/kg/día y en conejos a dosis de hasta 300 mg/kg/día (65 y 78 veces la dosis diaria recomendada en humanos sobre una base mg/m²), que no han revelado efectos en cuanto a reducción de la fertilidad o daño fetal debido a clopidogrel. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, Clopidogrel no debe usarse durante el embarazo, a menos que en opinión del médico, exista una necesidad real.

Lactancia:

Los estudios efectuados en ratas indican que clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Puesto que muchos medicamentos son excretados por la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se deberá tomar la decisión de suspender la administración del medicamento, o de interrumpir la lactancia, tomando en consideración la importancia que tenga el medicamento para la nodriza.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

REACCIONES ADVERSAS

Resultados de estudios clínicos:

Clopidogrel ha sido evaluada en seguridad en más de 44.000 pacientes, incluyendo más de 12.000 pacientes tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en el estudio CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A se presentan a continuación:

Clopidogrel 75mg/día fue bien tolerado en comparación con ASA 325 mg/día en el estudio CAPRIE. En este estudio la tolerancia global de clopidogrel fue similar a ASA, independiente de la edad, género o raza.

Trastornos Hemorrágicos:

En el estudio CAPRIE la incidencia global de hemorragia para pacientes tratados tanto con clopidogrel como con AAS fue del 9,3%. La incidencia de casos graves fue 1,4% para clopidogrel y 1,6% para AAS. En los pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2% y requirió hospitalización en un 0,7%. En pacientes que recibieron AAS los porcentajes correspondientes fueron del 2,7% y 1.1% respectivamente.

La incidencia total de otros sangrados fue mayor en el grupo con clopidogrel (7,3%) comparado con AAS (6,5%). Sin embargo, la incidencia de eventos graves fue similar en ambos grupos (0,6% vs 0,4%). Los eventos reportados más frecuentemente fueron púrpura/ hematomas leves y epistaxis. Otros eventos menos frecuentes fueron hematoma, hematuria y sangrado ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de hemorragia intracraneana fue del 0,4% para clopidogrel comparada con un 0,5% para AAS.

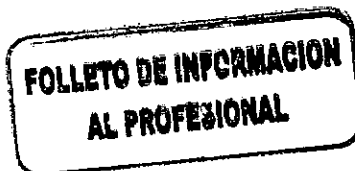
En el estudio CURE la administración de clopidogrel + ASA, en comparación con placebo + ASA, no se asoció a un incremento estadísticamente significativo del riesgo de sangrados con amenaza de muerte (porcentaje de eventos 2.2% vs 1.8%) o de sangrados mortales (0.2 vs 0.2%), pero el riesgo de sangrados mayores, menores y otros sangrados fue significativamente superior con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS: sangrados mayores sin riesgo de muerte (1,6% clopidogrel +AAS vs 1.0% placebo+AAS), principalmente gastrointestinales y en los sitios de punción y sangrados menores (5.1% clopidogrel +AAS vs 2,4% placebo+AAS).

El porcentaje de eventos de sangrados mayores para clopidogrel+AAS fue dosis dependiente respecto a AAS (< 100mg: 2,6%; 100-200mg: 3,5%; >200mg: 4,9%) como también lo fue para el grupo placebo + AAS (<100mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; > 200mg:4,0%)

El riesgo de sangrados (con riesgo de muerte, mayores, menores, otros) disminuyó durante el curso del estudio (0-1 meses [clopidogrel 9,6%; placebo 6.6%] 9, 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%].

En pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de ser sometidos a cirugía de bypass aorto coronario, no hubo aumento en sangrados mayores en los 7 días siguientes a la intervención (4,4% clopidogrel + AAS vs 5,3% placebo +AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento dentro de los 5 días previos a cirugía de bypass coronario, el porcentaje de eventos fue 9,6% para clopidogrel + AAS y 6,3% para placebo +AAS.

En el estudio CLARITY



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

La incidencia de sangrado mayor (definido como sangrado intracraneal o sangrado asociado con caída de la hemoglobina >5 g/dl) fue similar en ambos grupos de tratamiento (1,3% vs 1.1% en Clopidogrel + AAS y en placebo + AAS, respectivamente). Esto fue consistente a través de los subgrupos de pacientes definidos por características basales, tipo de fibrinolítico o terapia con heparina. La incidencia de sangrado fatal (0,8% vs 0,6% en Clopidogrel + AAS y en el grupo placebo + AAS) y hemorragia intracraneal(0,5% vs 0,7% respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.

La tasa global de sangrado mayor no cerebral o cerebral en COMMIT fue baja y similar en ambos grupos como se muestra en la tabla siguiente:

TIPO DE SANGRAIMIENTO	CLOPIDOGREL (+AAS) (N = 22961)	PLACEBO (+AAS) (N = 22891)	VALOR p
Sangrado Mayor* cerebral** o no	134 (0,6%)	125 (0,5%)	0.59
No cerebral mayor	82(0,4%)	73(0,3%)	0.48
Fatal	36(0,2%)	37(0,2%)	0.90
Accidente Vascular hemorrágico	55(0,2%)	56(0,2%)	0.91
Fatal	39(0,2%)	41(0,2%)	0.81
Otro sangrado no cerebral(no mayor)	831(3,6%)	721(3,1%)	0.005
Cualquier sangrado no cerebral	896(3,9%)	777(3,4%)	0.004

* Sangrado mayor son sangrados cerebrales o no cerebrales que se pensó pudieron causar muerte o requirieron transfusión

** la tasa relativa de sangrado importante no cerebral o cerebral fue independiente de la edad. La tasa de eventos para Clopidogrel+AAS por edad fue: <60 años = 0.3%, ≥60 a < 70 años =0.7%, ≥70 años 0.8%. La tasa de eventos para placebo+AAS por edad fue: <60 años = 0.4%, ≥60 a < 70 años =0.6%, ≥70 años 0.7%.

En el estudio ACTIVE-A, la tasa de sangrado mayor en el grupo clopidogrel + AAS fue mayor que en el grupo placebo + AAS (6,7% vs 4,3%). El sangrado mayor fue sobre todo de origen extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo clopidogrel + AAS; 3,5% en el grupo placebo + AAS) principalmente en el tracto gastrointestinal (3,5% vs 1,8%). Hubo un exceso de sangrado intracraneal en el grupo tratado con clopidogrel + AAS comparado con el grupo placebo + AAS (1,4% vs 0,8%, respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sangrado fatal y accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6%, respectivamente) entre los grupos.

Hematológicos:

En CAPRIE se observó neutropenia severa (< 0,45x10⁹/L) en 4 pacientes (0,04%) con clopidogrel y en 2 (0,02%) con AAS.

Dos de los 9599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9586 pacientes que recibieron AAS tuvieron recuento de neutrófilos igual a cero. A pesar de que el riesgo de mielotoxicidad con clopidogrel aparece como muy bajo, esta posibilidad debe considerarse cuando un paciente que recibe clopidogrel presente fiebre u otro signo de infección.

Se presentó un caso de anemia aplásica en un paciente en tratamiento con clopidogrel.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

La incidencia de trombocitopenia severa (< 80g/l) con clopidogrel fue 0,2 % y 0,1% con AAS; se han reportado muy raros casos de recuento de plaquetas \leq 30g/l.

En CURE y CLARITY el número de pacientes con trombocitopenia o neutropenia fue similar en ambos grupos.

Otras reacciones adversas que surgieron de los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE A con incidencia \geq 0,1% como también todas las reacciones adversas relevantes y severas con incidencia < 0,1% se describen a continuación:

La frecuencia se ha definido usando la siguiente convención: común (\geq 1/100 y < 1/10); infrecuente (\geq 1/1000 y < 1/100) y raro (\geq 1/10.000 y < 1/1.000)

Sistema nervioso central y periférico

Infrecuente: cefalea, mareos, parestesia

Raro: vértigo

Sistema Gastrointestinal

Común: dispepsia, dolor abdominal, diarrea

Infrecuente: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

Trastornos de coagulación plaquetas y hemorrágicos:

Infrecuente: aumento del tiempo de sangría, disminución de plaquetas.

Piel y apéndices:

Infrecuente: rash, prurito.

Glóbulos blancos y velocidad de sedimentación:

Infrecuente: leucopenia, disminución de neutrófilos, eosinofilia

Experiencia post-comercialización

Las reacciones adversas han sido ordenadas por sistema corporal y frecuencia usando la siguiente convención: muy común (\geq 1/10); común (\geq 1/100 y < 1/10); infrecuente (\geq 1/1000 y < 1/100); raro (\geq 1/10.000 y < 1/1.000) y muy raro (< 1/10.000).

La reacción más frecuente en la experiencia post-comercialización sobre la que se informó fue el sangrado y los informes se presentaron principalmente durante el primer mes de tratamiento.

Sangrado:

Se ha informado sobre algunos casos con desenlace fatal (especialmente, hemorragia intracraneal, gastrointestinal y retro peritoneal); se han informado sobre algunos casos graves de sangrado cutáneo (púrpura), sangrado músculo esquelético (hemartrosis, hematoma), sangrado ocular (conjuntival, ocular retiniano), epistaxis, sangrado por el tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), hematuria y hemorragia de herida quirúrgica, asimismo se han reportado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente clopidogrel y ácido acetil salicílico o clopidogrel, ácido acetil salicílico y heparina.

Además de la experiencia obtenida de los estudios clínicos, se ha informado espontáneamente sobre las siguientes reacciones adversas. Dentro de cada clase de sistema de órganos (clasificación MedDRA), se han clasificado en función de la frecuencia: muy raras correspondientes a < 1/10.000 dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de severidad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

Trastornos sanguíneos y linfáticos:

Muy raro: casos graves de sangrado, principalmente cutáneo, músculo esquelético, ojos (conjuntiva, ocular, retina) y hemorragia en tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y hemorragia de herida operatoria; casos de sangrado con consecuencia fatal (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).

Muy raro: agranulocitosis, anemia aplásica/ pancitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

Trastornos del sistema inmune:

Muy raro: reacciones anafilactoideas, enfermedad del suero

Trastornos psiquiátricos:

Muy raro: confusión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raro: alteraciones del gusto

Trastornos Vasculares:

Muy raro: vasculitis, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácico y mediastínico:

Muy raro: broncoespasmo, neumonitis intersticial

Trastornos gastrointestinales:

Muy raro: colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis.

Trastornos hepato biliares:

Muy raro: hepatitis, falla hepática aguda.

Piel y tejido subcutáneo:

Muy raro: rash máculo papular o eritematoso, urticaria, prurito, angioedema, dermatitis bulosa (eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica) eczema, liquen plano.

Músculo esquelético, tejido conectivo y óseo

Muy raro: artralgia, artritis, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: glomerulopatía

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy raro: fiebre

En investigación:

Muy raro: pruebas hepáticas anormales, aumento de creatinina sérica

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con clopidogrel puede llevar a prolongación del tiempo de sangría con las consiguientes complicaciones de sangrado. Se deben considerar los tratamientos adecuados si hay sangrado. No se ha encontrado antídoto específico para la actividad de clopidogrel. Si se requiere la pronta recuperación del tiempo de sangría prolongado, una transfusión de plaquetas puede revertir los efectos del clopidogrel.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades Farmacodinámicas**

Clopidogrel es una prodroga, uno de sus metabolitos es un inhibidor específico de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe ser metabolizado por las enzimas CYP2C19 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosin difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la activación subsiguiente del complejo GPIIb/IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas a clopidogrel se ven afectadas durante el resto de su vida; la recuperación de su función normal se produce a una velocidad que depende de la reposición de las

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

plaquetas (aproximadamente 7-10 días) la agregación plaquetaria inducida por agonistas distintos al ADP también es inhibida bloqueando la amplificación de la activación de plaquetas por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo es formado por enzimas CYP450, alguna de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otras drogas, no todos los pacientes podrían tener una adecuada inhibición plaquetaria.

La administración de dosis repetidas de 75mg/día produjo, desde el primer día, una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ésta aumentó progresivamente y alcanzó el estado de equilibrio dinámico entre el día 3 y 7. En estado de estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75mg/día está entre el 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornaron gradualmente al valor basal, generalmente luego de 5 días de que el tratamiento fue discontinuado.

Eficacia clínica /estudios clínicos

Se ha evaluado seguridad y eficacia de clopidogrel en cinco estudios doble ciego que abarcaron a más de 88.000 pacientes: el estudio CAPRIE, una comparación de Clopidogrel frente a ASA y los estudios CURE, CLARITY, COMMIT/CCS-2 y ACTIVE A comparando Clopidogrel con placebo, ambas drogas administradas en combinación con ASA y otra terapia estándar.

El estudio CAPRIE fue un estudio de 19185 pacientes que comparó a CLOPIDOGREL® (75 mg diarios) con AAS (325 mg diarios). Los pacientes randomizados presentaban: 1) antecedentes recientes de infarto de miocardio (dentro de los 35 días); 2) antecedentes recientes de accidente cerebrovascular isquémico (dentro de los 6 meses) con al menos una semana de signos neurológicos residuales; o 3) enfermedad arterial periférica establecida. Los pacientes recibieron el tratamiento randomizado durante un promedio de 1,6 años (máximo de 3 años).

El resultado primario del ensayo fue el tiempo transcurrido hasta que se produjo el primer accidente cerebrovascular isquémico nuevo (fatal o no), el nuevo infarto de miocardio (fatal o no), u otra muerte vascular. Todas las muertes no fácilmente atribuibles a causas no vasculares fueron clasificadas como vasculares.

CLOPIDOGREL® se asoció con una menor incidencia en los resultados de eventos de cada clase. La reducción del riesgo real (9,8% vs. 10,6%) fue del 8,7%, $P=0,045$.

El estudio CLARITY incluyó 3,491 pacientes que presentaron, dentro de las 12 horas del comienzo, un IM con supradesnivel ST y que se hallaba planificada para terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (300 mg de dosis de carga, seguido por 75 mg/día, $n=1752$) o placebo ($n=1739$), ambos en combinación con ASA (150 a 325 mg como dosis de carga, seguido por 75 a 162 mg/día) un agente fibrinolítico y, cuando resulto apropiado, heparina. Los pacientes fueron sometidos a seguimiento por 30 días. El objetivo final fue un compuesto de una arteria ocluida relacionada con un infarto, en el angiograma previo al alta o muerte o IM recurrente previo a la angiografía coronaria. Para los pacientes a los que no se efectuó angiografía, el objetivo final primario fue la muerte o infarto de miocardio recurrente al día 8 o alta del hospital. La población de pacientes incluyó 19.7% de mujeres, y 29.2% ≥ 65 años. Un total del 99.7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrina específica: 68.7%, fibrina no específica: 31.1%), 89.5% heparina, 78.7% beta bloqueadores, 54.7% inhibidores de ACE y 63% estatinas.

Quince por ciento (15%) de los pacientes en el grupo de clopidogrel y 21.7% en el grupo de placebo alcanzaron el objetivo final primario, representando una reducción absoluta del 6.7% y un 36% en reducción de cociente de probabilidades de clopidogrel (95% CI: 0.53, 0.76; $p<0.001$). Este beneficio fue coherente en

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

todos los subgrupos pre-especificados incluyendo las edades y sexo de los pacientes, ubicación del infarto, y tipo de fibrinolítico o heparina usada.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la seguridad y la eficacia de clopidogrel han sido evaluadas en dos estudios randomizados, doble ciego, con control de placebo, COMMIT (un amplio estudio de resultados que se realizó en China) y CLARITY (un estudio de soporte de un punto final secundario realizado a nivel internacional).

El estudio COMMIT de diseño 2x2 factorial incluyó 45,852 pacientes que presentaron, dentro de las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas de presunto IM con respaldo de anomalías de ECG

(i.e. elevación ST, depresión ST o bloqueo completo de rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22,961) o placebo (n= 22,891), en combinación con ASA (162 mg/día), durante 28 días o hasta el alta del hospital. Los objetivos finales co-primarios fueron muerte por cualquier causa y la primera ocurrencia de re infarto, accidente cerebrovascular o muerte. La población incluyó 27.8% mujeres, 58.4% pacientes \geq 60 años (26% \geq 70 años) y 54.5% pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0.029$), y el riesgo relativo de combinación de re infarto, accidente cerebrovascular o muerte por un 9% ($p=0.002$). Este beneficio fue consistente entre edades, género, y con o sin fibrinolíticos, y se observó tempranamente, a las 24 horas.

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A estudios separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo para eventos vasculares. Basados en los criterios de inclusión, los médicos incluyeron pacientes en ACTIVE-W si eran candidatos a terapia con antagonista de la Vitamina K (VKA) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían recibir terapia VKA porque estaban impedidos o no querían recibir el tratamiento.

El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K fue más efectivo que con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE_A (N=7554) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó clopidogrel 75 mg/día + AAS (N=3772) con placebo + AAS (N=3782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg. Los pacientes fueron tratados hasta 5 años.

Los pacientes randomizados en el programa ACTIVE, fueron aquellos que presentaban fibrilación auricular documentada, es decir, ya sea fibrilación auricular permanente o por lo menos 2 episodios intermitentes de FA en los últimos 6 meses, y tuvieran al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad \geq 75 años o edad entre 55 y 74 años y requirieran terapia con drogas para diabetes mellitus, o IM previo documentado, o insuficiencia arterial coronaria documentada; tratamiento para la hipertensión sistémica, accidente cerebro vascular previo, accidente isquémico transitorio (TIA), o embolismo sistémico fuera del SNC, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular $<$ 45%, o enfermedad vascular periférica documentada. La puntuación media CHADS2 (Evaluación del riesgo de stroke en Fibrilación Auricular) fue de 2.2 (rango 0-6).

El 73% de los pacientes incluidos en el estudio ACTIVE-A no pudieron tomar antagonistas de la vitamina K debido a evaluación médica, incapacidad para cumplir con el monitoreo de RIN (internacional normalizad ratio), predisposición a caídas o traumatismo de cráneo, o riesgo específico de sangrado; para el 26% de los pacientes la decisión del médico se basó en la falta de voluntad del paciente para tomar antagonistas de la vitamina K.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

Propiedades Farmacocinéticas**Absorción**

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales repetidas de 75 mg por día de clopidogrel. El promedio de los niveles plasmáticos de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2.2 - 2.5 ng/ml luego de una dosis oral única de 75 mg) ocurre aproximadamente 45 minutos después de la dosificación. La absorción es de al menos 50% basados en la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y su principal metabolito circulante (inactivo) se unen *in vitro* de forma reversible a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94% respectivamente). *In vitro* la unión es no saturable hasta una concentración de 100 mg/L.

Metabolismo

Clopidogrel es ampliamente metabolizado por el hígado. Clopidogrel es metabolizado *in vitro* e *in vivo* por dos vías metabólicas principales: 1) Hidrólisis mediada por esterasas produciéndose el derivado ácido carboxílico inactivo (85% de metabolitos circulantes) y 2) Mediada por múltiples citocromos P540. Clopidogrel primero es metabolizado al metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo subsiguiente del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel, resulta en la formación del metabolito activo, un tiol derivado de clopidogrel. *In Vitro*, esta vía metabólica es mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápida e irreversiblemente a los receptores de las plaquetas, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con C14 en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal durante las 120 horas siguientes a la administración. Luego de una administración oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del metabolito principal circulante (inactivo) fue de 8 horas tras administraciones únicas y repetidas.

Farmacogenética

Hay varias enzimas CYP450 polimórficas. CYP2C19 está involucrado en la formación de; metabolitos activos de clopidogrel y el metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, como se midieron mediante pruebas de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo con el genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19/*1 corresponde a metabolismo completamente funcional mientras que los alelos el CYP2C19/*2 y CYP2C19/*3 corresponden a metabolismo reducido. El CYP2C19/*2 y CYP2C19/*3 representan un 85% de la reducción en la función de los alelos en los blancos y 99% en los asiáticos. Otros alelos relacionados con una reducción en el metabolismo incluyen CYP2C19*4,*5,*6,*7 y *8, pero estos son menos frecuentes en la población general. En la tabla siguiente se informan las frecuencias publicadas para los fenotipos CYP2C19 comunes.

Frecuencia fenotípica y genotípica CYP2C19

	Frecuencia (%)		
	Blancos (n=13569)	Negros asiáticos (n=966)	(n=573)
Metabolismo extenso CYP2C19/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio CYP2C19/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo pobre CYP2C19*2/*2,*2/*3 o*3/*3	2	4	14

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg****FM.CLO110301**

Ref. CCDS Ver14

A la fecha, el impacto del genotipo CYP2C19 en la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluada en 227 sujetos reportados de 7 estudios. Metabolismo CYP2C19 reducido en metabolizadores intermedios y pobres disminuye el Cmax y el AUC del metabolito activo en 30-50% luego de una dosis de carga de 300-600 mg y de 75 mg como dosis de mantención. Una exposición a menor actividad metabólica resulta en menor inhibición plaquetaria o reactividad plaquetaria residual más elevada. Se han descrito respuestas antiplaquetarias disminuidas a clopidogrel para metabolizadores intermedios o pobres en 21 estudios que involucraron 4520 sujetos. Las diferencias relativas en respuestas antiplaquetarias entre grupos genotípicos, varía en los estudios dependiendo del método usado para evaluar la respuesta, pero es típicamente mayor al 30%.

La asociación entre genotipo CYP2C19 y el resultado del tratamiento con clopidogrel fue evaluado en 2 análisis de estudios clínicos post-hoc (sub estudios del CLARYTY-TIMI 28 (n=465) y TRITON-TIMI 38 (n=1477) y 5 estudios de cohorte (total n=6489). En CLARYTY-TIMI 28 y en uno de los estudios de cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difirieron significativamente por genotipo. En TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios de cohorte (n=3516: Collet, Sibbing, Giusti) pacientes con estado metabólico deteriorado (combinación de pobre e intermedio) hubo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular) o trombosis del stent comparado con los de metabolismo extenso. En el quinto estudio de cohorte (n=2208; Simon), el incremento en la tasa de eventos se observó sólo en los con metabolismo pobre.

Las pruebas de farmacogenética pueden identificar genotipos asociados con variabilidad en la actividad CYP2C19.

Puede haber variantes genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la habilidad para formar el metabolito activo de clopidogrel.

Poblaciones especiales

Se desconoce la farmacogenética de enzimas del metabolito activo de clopidogrel en poblaciones especiales

Género: En un pequeño estudio comparando hombres y mujeres, se observó en mujeres menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangrado. En el extenso estudio clínico controlado CAPRIE (clopidogrel vs ASA en pacientes con riesgo de eventos isquémicos), la incidencia de eventos clínicos, otros eventos adversos y parámetros de laboratorio anormales fue similar entre hombres y mujeres.

Edad avanzada: en voluntarios ancianos (≥ 75 años) en comparación con voluntarios sanos jóvenes no se observaron diferencias en la agregación plaquetaria, ni tiempo de sangría. No se requieren ajuste de dosis en edad avanzada.

Población pediátrica. No hay información disponible.

Pacientes con insuficiencia hepática luego de la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel durante 10 días en pacientes con daño hepático grave, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. El tiempo medio de sangría fue comparable entre estos grupos.

Pacientes con insuficiencia renal. luego de la administración de dosis repetidas de 75 mg/día, fueron menores en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina entre 5 y 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en sujetos sanos, sin embargo, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a la observada en sujetos sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75 mg**

FM.CLO110301

Ref. CCDS Ver14

Raza: la prevalencia de alelos CYP2C19 que resultan en metabolismo pobre o intermedio difiere de acuerdo con la etnia. Hay poca información de la literatura en población asiática para investigar la implicancia clínica del genotipo en el CYP en los resultados clínicos.

PRESENTACION

Caja con ~~28~~ **X** comprimidos recubiertos.

Mayor información, disponible en Departamento Médico de Sanofi-Aventis Av. Presidente Riesco 5435, oficina 1802, Las Condes, Santiago. Teléfono 366 7014

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**