



VENTA BAJO RECETA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VIA ORAL

Pravidel

Clopidogrel.....75 mg.
Excipientes.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antitrombótico - Antiplaquetario

Mecanismo de Acción:

El Clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario y la subsecuente activación del complejo GPIIb - IIIa, mediada por el ADP, con lo cual se inhibe la agregación plaquetaria. Para producir la inhibición de la agregación plaquetaria es necesaria la biotransformación del Clopidogrel, sin embargo, no se ha encontrado el metabolito responsable de la actividad del fármaco, también inhibe la agregación inducida por otros agonistas al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por liberación del ADP, el Clopidogrel no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

El Clopidogrel modifica irreversiblemente el receptor plaquetario al ADP, en consecuencia, las plaquetas expuestas al fármaco son afectadas durante todo su periodo de vida. La función plaquetaria normal se recupera cuando ocurre el recambio de las plaquetas (aproximadamente a los 7 días).

La inhibición de la agregación plaquetaria es dosis dependiente y estadísticamente significativa a las 2 horas después de la administración oral, el Clopidogrel a la dosis de 75 mg/día produjo inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; la inhibición fue incrementándose progresivamente y alcanzó nivel de estabilidad entre los días 3 y 7. En el nivel estable, el porcentaje promedio de inhibición con la dosis de 75 mg/día, estaba entre el 40 y el 60%.

La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornaron gradualmente a los valores basales, en general, dentro de 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Después de la administración oral de 75 mg/día, el Clopidogrel se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, sin embargo, la concentración plasmática del producto es muy baja y se encuentra por debajo del límite de cuantificación (0,00025 mg/L) transcurridas 2 horas de su administración. La absorción es de al menos 50% basada en la excreción urinaria de los metabolitos del Clopidogrel, sufre un importante metabolismo hepático y su principal metabolito, que es inactivo, es un derivado carboxílico, el cual representa cerca del 85 % del compuesto circulante en plasma. La concentración sérica máxima de este metabolito (aproximadamente 3 mg/L después de dosis orales repetidas de 75 mg) se alcanza 1 hora después de la administración del medicamento. La cinética del principal metabolito fue lineal (las concentraciones plasmáticas se incrementaron en proporción con la dosis) en el rango de dosis comprendido entre 50 y 150 mg de Clopidogrel.

Las concentraciones plasmáticas de los principales metabolitos fueron significativamente más elevadas en ancianos (75 años) comparativamente con voluntarios jóvenes sanos, sin embargo, esos niveles plasmáticos más elevados no fueron asociados con diferencia en la

agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado. Los niveles séricos del principal metabolito fueron más bajos en sujetos con insuficiencia renal grave (con depuración de creatinina de 5 a 15 mL/min) comparados con pacientes con insuficiencia renal moderada (con depuración de creatinina de 30 a 60 mL/min) y en sujetos sanos, después de dosis repetidas de 75 mg/día. No obstante, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menos (25%) que la observada en sujetos sanos, la prolongación del sangrado fue similar a aquella observada en sujetos sanos que recibieron 75 mg/día de Clopidogrel.

Indicaciones terapéuticas: está indicado para la prevención de los eventos aterotrombóticos (infartos de miocardio, accidente cerebrovascular, y muerte vascular) en: paciente con aterosclerosis documentado por ACV isquémico reciente (entre 7 días y 6 meses de ocurrido), infarto de miocardio reciente (a partir de unos pocos días de ocurrido y hasta los 35 días) o enfermedad arterial periférica establecida. Pacientes que sufren de síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes que deban ser controlados médicamente y aquellos que deben ser controlados con intervención coronaria percutánea (con o sin stent).

Posología y Modo de uso:

Pacientes con infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o arteriopatía periférica establecida la dosis recomendada es de 1 comprimido de 75 mg por día. En los pacientes que sufren síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infartos de miocardio sin onda Q) el tratamiento debe ser iniciado con una única dosis de carga de 300 mg (4 comprimidos) y luego continuar con 75 mg (1 comprimido) una vez por día. El tratamiento con aspirina (75 a 100 mg) debe iniciarse y continuarse en combinación con Clopidogrel.

Contraindicaciones

Están contraindicado para pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al dlopidogrel o a cualquiera de los componentes del producto, también esta contraindicado en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave y con sangrado patológico activo, como por ejemplo en la úlcera péptica y en la hemorragia intracranal.

Precauciones y Advertencias:

Al igual que otros antiplaquetarios, el clopidogrel debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgos de sangrado con origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas. Si el paciente requiera cirugía programada y no deseara efecto antiplaquetario, el dlopidogrel deberá ser discontinuado 7 días antes de la cirugía. Se debe advertir al paciente que mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración más de la habitual. El paciente deberá informar al médico o a su odontólogo que está en tratamiento con clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica. Deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o en quienes puedan presentar diálisis hemorrágica, púrpura trombótica trombocitopenica, hemofilia adquirida. El clopidogrel prolonga el tiempo de sangrado y deberá ser usado con precaución en pacientes con lesiones que tengan propensión al sangrado (particularmente gastrointestinal o intraocular). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas, contiene colorante amarillo tartrazina y rojo Ponceau. Evitar durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones Adversas y Efectos Colaterales:

La seguridad de Clopidogrel ha sido evaluada en más de 11.300 pacientes, incluyendo a 7.000 pacientes tratados durante 1 año o más siendo tan bien tolerado como el Ácido Acetil Salicílico a dosis de 325 mg/día durante el desarrollo de un amplio estudio clínico (CAPRIE)*. La tolerabilidad global de Clopidogrel fue encontrada similar a la del Ácido Acetil Salicílico independientemente de edad o raza. Los efectos adversos observados durante este estudio fueron:

Hemorrágicos: Se observó en el 2% de los pacientes, hemorragia gastrointestinal y en el 0,45% hemorragia intracraneal.

Hematológicos: Neutropenia en el 0,4% y trombocitopenia en el 0,2% de los pacientes.

Reacciones gastrointestinales: Los más comunes, dolor abdominal, dispepsia, gastritis y constipación. La incidencia de úlceras gástricas y/o duodenales es del 0,7%. La diarrea fue observada en un 4,5% de los pacientes.

Exantema: Este efecto se presenta ocasionalmente, sin embargo, es de naturaleza pasajera.

S.N.C.: Cefalea, vértigo, parestesia y mareo.

Alteraciones hepáticas y biliares: Se observó incremento en los niveles séricos de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia en un 3,5% de los pacientes.

Interacciones con Alimentos y Medicamentos:

Ácido Acetil Salicílico: No modifica el efecto del Clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero el Clopidogrel sí potencia el efecto del Ácido Acetil Salicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. La administración concomitante de 500 mg. de Ácido Acetil Salicílico, 2 veces al día, no incrementa significativamente la prolongación del tiempo de sangrado inducido por la ingestión de Clopidogrel. No se ha establecido la seguridad en cuanto a la administración crónica concomitante de Clopidogrel y Ácido Acetil Salicílico.

Heparina: En un estudio realizado en sujetos sanos el Clopidogrel no modificó el efecto de la Heparina sobre la coagulación. La administración conjunta de Heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria producido por el Clopidogrel. Sin embargo, la seguridad de esta combinación no ha sido establecida y en caso de llevarse a cabo deberá vigilarse estrechamente al paciente.

Warfarina: La seguridad de coadministración de Clopidogrel con Warfarina no se ha establecido, en consecuencia, la administración de estos dos agentes deberá realizarse con precaución.

Activa de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA): Se ha estudiado la seguridad de la administración conjunta de Clopidogrel, activador de plasminógeno y Heparina en pacientes con infarto de miocardio reciente. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando se administró Heparina y activador de plasminógeno simultáneamente con Ácido Acetil Salicílico.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos administrados conjuntamente Clopidogrel y Naproxeno, observándose incremento en la pérdida de sangre gastrointestinal oculta. Por consiguiente, el riesgo de sangrado gastrointestinal se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución.

No se presentaron interacciones farmacodinámicas significativas al coadministrar Clopidogrel con Atenolol y Nifedipina. La actividad farmacodinámica de Clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de Fenobarbital, Cimetidina o estrógenos.

Información procedente de estudios realizados en microsomas de hepatocitos humanos indican que el Clopidogrel podría inhibir la actividad de una de las enzimas (CYP2C9) del citocromo P450. Esto podría llevar a niveles

plasmáticos elevados de fármacos como Fenitoína, Tolbutamida, Torasemida, Tamoxifeno, Fluvastatina y AINEs que son metabolizados por la CYP2C9.

Datos obtenidos del CAPRIE* indican que la Fenitoína y la Tolbutamida pueden ser coadministradas con Clopidogrel con seguridad.

Así mismo, los pacientes del estudio CAPRIE* recibieron una variedad de medicamentos concomitantes que incluyó: diuréticos, agentes bloqueadores, inhibidores de la ECA, calcio antagonista, agentes hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, agentes antidiabéticos, anticonvulsivantes y terapia hormonal de reemplazo, sin encontrarse evidencia de interacciones clínicamente significativas.

Sobredosificación:

No había reportado un caso de sobredosificación deliberada de Clopidogrel en una mujer de 34 años de edad que ingirió 1.050 mg. un equivalente a 14 comprimidos de 75 mg. No hubo efectos adversos, no se aplicó terapia especial alguna y la paciente se recuperó sin secuelas. 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 del tiempo de sangrado, la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de Clopidogrel.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, acudir al hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós, Tel.: 220418

Restricciones de Uso:

La seguridad y eficacia del Clopidogrel en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas, por lo tanto, no es recomendable su uso en estos pacientes.

Presentación:

- Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos
- Bandeja conteniendo 100 blister x 10 comprimidos recubiertos – Uso hospitalario.

Conservación:

En su envase original, a temperatura ambiente (15° C - 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.



indexpharma

Más información en:

www.indexpharma.com.py

Elaborado por Laboratorios Fusquim S.A.

Valois Rivarola esq. Senador Flecha

Luque - Paraguay

D.T.Q.F. Gilberto Schupp

Reg. Prof. Nro. 3999

Para **INDEX S.A.C.I.**

Boquerón 676 c/ Misiones - Asunción, Paraguay

Teléfono: 021 203 860 Fax: 021 213 973

Pág. Web : www.index.com.py

D.T. Q.F. Dr. Ernesto Wasmosy M.

Reg. Prof. Nro. 717

Autorizado en Paraguay por el M.S.P. y B.S.

Reg. N°: 19767 - 01 - EF