

fue de 1,5% para clopidogrel y 0,8% para aspirina. Las alteraciones más frecuentes fueron rash y prurito. Con menor frecuencia se presentaron eczemas y ulceraciones de la piel.

- **Sistema cardiovascular:** edema, hipertensión, insuficiencia cardíaca. Con menor frecuencia fibrilación auricular.

- **Sistema Nervioso:** depresión. Cefalea, mareos. Calambres, hipoestesia, neuralgia, parestesia, vértigo.

- **Sistema gastrointestinal:** dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas. Constipación, vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, hemorragia gastrointestinal.

- **Metabolismo y nutrición:** hipercolecsterolemia. Gota, hiperuricemia, aumento de la urea.

- **Sistema musculoesquelético:** artralgia, dolor dorsal. Artritis, artrosis.

- **Sistema respiratorio:** infección de la vía aérea superior, disnea, rinitis, bronquitis, tos. Neumonía, sinusitis.

- **Sistema urogenital:** Infección urinaria. Cistitis.

- **Organos de los sentidos:** Cataratas, conjuntivitis.

Los siguientes efectos adversos se informaron con una frecuencia menor al 1% si bien pueden revestir interés clínico.

- **Generales:** Reacciones alérgicas, necrosis isquémica.

- **Sistema cardiovascular:** Edema generalizado.

- **Sistema gastrointestinal:** Úlcera gástrica perforada, gastritis hemorrágica, úlcera sangrante gastrointestinal superior. Hiperbilirrubinemia, hepatitis infecciosa, hígado graso.

- **Sistema hematológico:** Hematrosis, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracranial, hemorragia retroperitoneal, sangrado de heridas quirúrgicas, hemorragia ocular, hemorragia pulmonar, púrpura alérgica. Anemia aplásica, anemia hipocrómica. Agranulocitosis, granulocitopenia, leucopenia.

- **Sistema urogenital:** Menorragia.

- **Sistema respiratorio:** hemotórax.

- **Piel y fanegas:** erupción bullosa, eritema, erupción maculopapular, urticaria.

Sobredosificación

En el estudio CAPRIE, se informó un caso de sobredosis intencional con clopidogrel. Una mujer de 34 años ingirió una dosis de 1.050 mg (equivalente a 14 comprimidos de 75 mg). No se registraron efectos adversos asociados, no se instituyó tratamiento especial y la paciente se recuperó sin secuelas.

En voluntarios sanos que recibieron una dosis de 600 mg de clopidogrel, no se informó sobre la aparición de efectos adversos. El tiempo de sangría se prolongó en un factor de 1,7, similar al que se observa con la dosis terapéutica de 75 mg/día de clopidogrel.

La dosis letal para ratones y ratas fue de 1.500 a 2.000 mg/kg y para monos fue de 3.000 mg/kg. Desde el punto de vista biológico, en caso de ser necesario una reversión rápida de los efectos farmacológicos de PLEYAR, puede estar indicada la transfusión de plaquetas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación

Envas con 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: abril de 2015

Forma de conservación

Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.

Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 48.461

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

E-2486-02 / D2812 / Act.: 07/2015

PLEYAR®



CLOPIDOGREL

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: clopidogrel 75,00 mg. Excipientes: almidón glicolato de sodio 19,00 mg; povidona K30 15,80 mg; dióxido de silicio coloidal 1,90 mg; lactosa 38,00 mg; croscarmelosa sódica 22,80 mg; crospovidona 11,40 mg; celulosa microcristalina 162,45 mg; estearil fumarato de sodio 3,80 mg; talco 9,10 mg; bióxido de titanio 5,70 mg; propilenglicol 0,84 mg; sacarina sódica 0,24 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E 15 4,20 mg; polietilenglicol 6000 1,80 mg; óxido de hierro rojo 0,12 mg.

Acción Terapéutica

Antitrombótico - Antiplaquetario.

Indicaciones

PLEYAR está indicado para la reducción de eventos ateroscleróticos tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico (ACV isquémico), y muerte de origen vascular en pacientes con aterosclerosis documentada por ACV isquémico reciente, infarto miocárdico reciente o arteriopatía periférica establecida.

Acción Farmacológica

El clopidogrel inhibe en forma selectiva la unión de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario y en forma subsiguiente la activación, mediada por ADP, del complejo glicoproteico GPIIb/IIIa, inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria. La biotransformación del clopidogrel es una condición necesaria para la inhibición de la agregación plaquetaria, aunque no se ha aislado, hasta el momento, un metabolito activo responsable de la actividad de la droga. La droga inhibe además la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas además de ADP, al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado. No inhibe la actividad de la fosfodiesterasa.

La unión del clopidogrel al receptor plaquetario de ADP es irreversible; por lo tanto, las plaquetas expuestas a estas drogas quedan afectadas permanentemente.

Luego de su administración oral en dosis únicas se observa una inhibición dosis-dependiente de la agregación plaquetaria a las dos horas. La inhibición alcanza un nivel estable entre el tercero y séptimo día de administración. En condiciones estables el nivel promedio de inhibición con una dosis de 75 mg de clopidogrel es del 40 al 60%. Una vez interrumpido el tratamiento, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría retornan a niveles basales en aproximadamente 5 días.

Farmacocinética

Después de su administración oral en dosis repetidas de 75 mg, las concentraciones plasmáticas del compuesto original son muy bajas y por lo general se encuentran por debajo del límite de medición después de dos horas de administración de la dosis. El metabolismo es principalmente hepático. El principal metabolito circulante es el derivado ácido carboxílico, que tampoco tiene efecto sobre la agregación plaquetaria. Representa un 85% de los compuestos circulantes en el plasma relacionados con la droga. Aproximadamente el 50% de la droga se elimina por vía urinaria y un 46% por heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito es de 8 horas.

La administración de clopidogrel con las comidas no altera en forma significativa la biodisponibilidad de la droga.

La absorción a nivel del tubo digestivo es rápida alcanzando su principal metabolito niveles pico en el plasma en aproximadamente 1 hora posterior a su administración. La farmacocinética de dicho metabolito es lineal dentro del rango de dosis de 50 a 150 mg de clopidogrel.

El clopidogrel y su principal metabolito circulante se une en forma reversible in vitro a las proteínas del plasma humano (98 y 94% respectivamente).

La droga se hidroliza rápidamente en su derivado ácido carboxílico, observándose en el plasma y en la orina la forma glucurónida de dicho derivado.

En ancianos las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante son significativa-

4

CASASCO

1

mente más elevadas que en voluntarios sanos jóvenes. Estas diferencias no se asociaron a distinta actividad sobre la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría. No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min) los niveles plasmáticos del principal metabolito fueron inferiores cuando se comparó con sujetos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas. Si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue un 25% inferior de la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar en voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel por día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En un pequeño estudio que comparó hombres y mujeres, se observó menos inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencias en la prolongación del tiempo de sangría. En un gran estudio clínico controlado que comparó clopidogrel vs aspirina (CAPRIE) la incidencia de elementos críticos, efectos adversos y parámetros de laboratorios anormales, fue similar en hombres y mujeres.

Posología y Modo de administración

La dosis recomendada de PLEYAR es 75 mg una vez al día con las comidas o alejados de ellas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o insuficientes renales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo tales como úlcera péptica o hemorragia intracranial.

Precauciones

- **Generales:** debe usarse con precaución en pacientes con aumento del riesgo de sangrado debido a trauma, cirugía u otras condiciones patológicas. Ante una cirugía programada se recomienda suspender la administración del producto con 7 días de anticipación.

Debe usarse con precaución en pacientes que presenten lesiones con riesgo de sangrado (ej.: úlceras gastroduodenales). Drogas como la aspirina y otros AINEs deben usarse con precaución en pacientes previamente tratados con PLEYAR.

También debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, si bien la experiencia con dichos pacientes es limitada.

Embarazo: en estudios animales sobre reproducción no se evidenciaron disminución de la fertilidad ni toxicidad fetal debidas a clopidogrel. Sin embargo no hay estudios adecuados ni bien controlados en humanos. Por lo tanto, PLEYAR debe utilizarse durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia: estudios en animales demostraron eliminación de clopidogrel y sus metabolitos en leche materna. Se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Se recomienda por lo tanto tomar una decisión respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, tomando en cuenta la importancia de la misma para la madre que amamanta.

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia en la población pediátrica no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas.

Omeprazol: utilizado para controlar la acidez gástrica, si es usado en forma concomitante con el clopidogrel, se reduce el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel a la mitad.

Aspirina: la aspirina no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP. La administración simultánea de 500 mg de aspirina dos veces por día durante 1 día no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por clopidogrel. La agregación plaquetaria inducida por colágeno fue potenciada cuando se coadministraron aspirina y clopidogrel. No está establecida la seguridad de la administración conjunta crónica de aspirina y clopidogrel.

Heparina: en voluntarios sanos tratados con clopidogrel, no se necesitó modificar la dosis de heparina ni se alteró el efecto anticoagulante de la misma. La administración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Sin embargo la seguridad de esta combinación no ha sido establecida, por lo que se recomienda precaución para el uso simultáneo de ambas drogas.

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINE): en voluntarios sanos que recibían naproxeno la administración de clopidogrel se asoció a una mayor pérdida de sangre oculta gastrointestinal. La administración simultánea de estas drogas y de clopidogrel debe realizarse con precaución.

Warfarina: la seguridad de la coadministración de clopidogrel y warfarina no ha sido establecida. Su asociación debe realizarse con precaución.

Otros tratamientos concomitantes: clopidogrel no mostró interacciones farmacodinámicas significativas cuando se administró junto a atenolol, nifedipina o ambos a la vez. Tampoco se observaron modificaciones en la farmacodinamia de clopidogrel producidas por la administración conjunta con fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

2

La farmacocinética de digoxina y teofilina no fue modificada por la administración de clopidogrel. Siendo el clopidogrel una prodroga farmacológicamente inactiva, que al sufrir una biotransformación principalmente hepática, a través de las enzimas del sistema Citocromo P450 (CYP), genera varios metabolitos, entre los cuales uno es terapéicamente activo. Este sistema de enzimas, interviene en la metabolización de muchos fármacos, y depende de un gen identificado con la nomenclatura de familia y subfamilia: CYP2C19.

Los sistemas de enzimas generados por los genes de las familias CYP 2 y CYP 3 son los que más participan en la metabolización de los fármacos.

Las enzimas codificadas por los genes de la familia CYP 3 (ej. CYP3A4) muestran gran sensibilidad a los factores ambientales tales como la alimentación de cada sujeto y de la presencia de otros fármacos en forma concomitante.

Los sistemas de enzimas codificados por la familia de genes CYP 2, presentan diferencias en su actividad enzimática sobre una droga debidas principalmente a su polimorfismo y a las acciones competitivas con la presencia de otros fármacos.

Las variaciones polimórficas del gen CYP2 C19 se transmiten por herencia, y caracterizan a una parte de la población, la que según la alterancia en uno o en dos de los alelos, se encontrarán clasificados como metabolizadores rápidos (con actividad enzimática normal), otros como metabolizadores intermedios (con actividad enzimática reducida, que no puede llegar las concentraciones en sangre de los niveles terapéuticos necesarios del metabolito activo) y los metabolizadores lentos (sin actividad enzimática) no presentarán ninguna actividad terapéutica, independientemente de la dosis del fármaco administrada.

Las drogas metabolizadas por el CYP2 C19 son

-Inhibidores de la Bomba Protónica (PPI): omeprazol, anzaprazol, esomeprazol, pantoprazol;

-Antiepilepticos: diazepam, fenitoína, fenobarbital, felbamate;

-Otros: amitriptilina, fluvoxamina, fluoxetina, clomipramina, etravirina, moclobemida, ciclofosfamida, voriconazol, flucanazol, progesterona, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbamazepina, cloranfenicol, ketoconazol, voriconazol.

Todas ellas podrían desplazar del sitio de acción enzimático al clopidogrel, y según la intensidad intrínseca de cada droga para inducir este desplazamiento, se tendrá un efecto clínico significativo o no sobre el clopidogrel.

CYP 2C19 según su morfismo como varía la frecuencia en la población en general. Fenotipo y genotipo

	Blancos (n = 1356)	Negros (n = 966)	Chinos (n=573)
Metab. rápido	74	66	38
Metab. interm	26	29	50
Metab. pobre	2	4	14

Reacciones adversas

La seguridad de clopidogrel fue evaluada es más de 7.000 pacientes tratados durante más de 1 año. La tolerancia total fue similar a la de la aspirina, independientemente de la edad, sexo y raza, con una incidencia aproximadamente igual (13%) de pacientes en quienes se interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas.

- **Sistema hematológico:** los pacientes que recibieron clopidogrel en un estudio clínico controlado (CAPRIE), presentaron hemorragia gastrointestinal con una frecuencia del 2% siendo hospitalizados el 0,7% de los pacientes. Los pacientes que recibían aspirina, en el mismo estudio presentaron una prevalencia de 2,7% para hemorragia gastrointestinal y 1,1% para hospitalización. La hemorragia intracranial se presentó en 0,4% de los pacientes que recibían clopidogrel y un 0,5% en los que recibían aspirina. En el estudio CAPRIE se observó neutropenia severa (menos de 450 neutrófilos/ml) en 4 pacientes de los 9.599 que recibían clopidogrel mientras que en el grupo aspirina que abarcaba 9.586 pacientes se observó este efecto en 2. Dos de los pacientes neutropénicos del grupo clopidogrel y ninguno del grupo aspirina tuvieron recuentos de neutrófilos iguales a 0. Si bien el riesgo de desarrollar neutropenia es muy bajo con esta droga, debe considerarse esta posibilidad cuando un paciente medicado con PLEYAR desarrolla fiebre u otros signos de infección.

Los efectos adversos que con más frecuencia se registraron fueron púrpura y epistaxis. Con una frecuencia de 1 a 2,5% se presentaron anemia, hematomas y trombocitopenias.

- **Piel:** la incidencia de trastornos en pie y faneras en pacientes que recibían clopidogrel fue de 15,8% (0,7% severos); mientras que la proporción en pacientes medicados con aspirina fue 13,1% (0,5% severos). El porcentaje de suspensión de tratamiento debido a reacciones adversas en pie

3