



DEGREGAN[®]

(Clopidogrel)Tabletas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada TABLETA contiene:

Bisulfato de clopidogrel equivalente a.....75 mg

Excipiente, c.b.p..... 1 tableta



INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Degregan[®] (Clopidogrel) está indicado para la **prevención de eventos aterotrombóticos** en: Infarto del miocardio (IM) reciente, evento vascular cerebral isquémico (EVCI) reciente, enfermedad arterial periférica establecida: en la **prevención secundaria de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico**. Síndrome coronario agudo: en la reducción de eventos aterotrombóticos, en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o IM sin elevación del segmento ST), con o sin revascularización cardiaca (cirugía, angioplastia, con o sin aplicación de STENT para endoprótesis coronaria). Colocación de endoprótesis coronaria (STENT): como terapia adyuvante en la prevención de trombosis subagudas posteriores a la colocación de STENT, en combinación con ácido acetilsalicílico. Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: En esta población de pacientes, ha demostrado reducir la tasa de mortalidad de todas las causas y la INCIDENCIA del punto final combinado de muerte, re-infarto o evento vascular cerebral isquémico. Este beneficio no se conoce que suceda en pacientes que reciben angioplastia primaria.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad al clopidogrel o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
Pacientes con sangrado patológico activo, (ejemplo: úlcera péptica y hemorragia intracraneal).
Pacientes con insuficiencia hepática severa. Lactancia.

PRECAUCIONES GENERALES:

Cuando se sospeche sangrado y efectos indeseables hematológicos deberá realizarse biometría hemática y otros estudios de laboratorio apropiados, debido al riesgo de que estas alteraciones clínicas se presenten durante el curso del tratamiento (véase Reacciones secundarias y adversas). Clopidogrel al igual que otros agentes antiplaquetarios debe ser utilizado con precaución en pacientes con mayor riesgo de sangrado de origen traumático, quirúrgico u otras condiciones patológicas y en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con AAS, antiinflamatorios no esteroides incluyendo a los inhibidores de la COX-2, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos. Si el paciente requiere cirugía programada y no se desea efecto antiplaquetario, el clopidogrel deberá ser suspendido 7 días antes de la cirugía. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en caso de presentar signos de sangrado, inclusive oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardiacos invasivos o cirugía.



No se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con warfarina ya que se incrementa la intensidad del sangrado (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

CLOPIDOGREL prolonga el tiempo de sangrado y debe ser usado con precaución en pacientes con lesiones que tengan propensión al sangrado, (particularmente gastrointestinales o intraoculares). Se debe advertir al paciente que, mientras se encuentre en tratamiento con clopidogrel, cualquier sangrado puede tener mayor duración de la habitual. El paciente deberá informar al médico o al odontólogo que está bajo tratamiento con clopidogrel antes de cualquier intervención quirúrgica así como antes de iniciar tratamiento con otros medicamentos. Han sido reportados raramente casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) posterior al uso de clopidogrel, en algunos casos después de una corta exposición. Se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada con alteraciones neurológicas, fiebre o disfunción renal. La PTT es una alteración potencialmente fatal que requiere tratamiento inmediato, incluyendo plasmaféresis (recambio de plasma). La experiencia con el clopidogrel en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada, por lo que debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. CLOPIDOGREL deberá manejarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diátesis hemorrágica. La seguridad de la coadministración del clopidogrel con warfarina no ha sido establecida. Debido al riesgo de sangrado, la administración concomitante de de estos dos medicamentos debe realizarse con precaución. Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (como AAS y AINEs) deben ser utilizados con precaución en pacientes que reciben clopidogrel. En pacientes con ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral que se encuentran con un alto riesgo de un evento recurrente, la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel ha demostrado incrementar la frecuencia de sangrado mayor, por lo que esta combinación debe ser considerada con precaución fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser de beneficio.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Se han realizado estudios de reproducción en animales y no han evidenciado ningún efecto en fertilidad o daño fetal. En humanos, no existen estudios adecuados y bien controlados durante el embarazo. En consecuencia, debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, el clopidogrel solamente se utilizará durante el embarazo si a criterio del médico el fármaco resulta claramente necesario. Estudios llevados a cabo en animales han demostrado que el clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna; sin embargo, no se conoce si el fármaco es excretado en la leche humana y en virtud del potencial de eventos adversos serios en niños lactando, se deberá decidir si se suspende la lactancia o si se discontinúa el fármaco, tomando en cuenta una exhaustiva evaluación del riesgo/beneficio.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Experiencia post-comercialización: 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 retroperitoneal); se han informado sobre algunos casos graves de sangrado cutáneo (púrpura), sangrado musculoesquelético (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 agregado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente clopidogrel y ácido acetilsalicílico o clopidogrel, ácido acetilsalicílico 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' corresponde a $< 1/10,000$. Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Muy raros: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) (1/200,000 pacientes expuestos), trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $30 \times 10^9/l$) granulocitopenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica/pancitopenia. Trastorno del sistema inmune: Muy raros: reacciones anafilactoides, enfermedad del suero. Trastorno psiquiátricos: Muy raros: confusión, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Muy raros: trastornos del gusto. Trastornos vasculares: Muy raros: vasculitis, hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: Muy raras: broncospasmo, neumonía intersticial. Trastornos gastrointestinales: Muy raros: colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), pancreatitis, estomatitis. Trastornos hepatobiliares: Muy raros: hepatitis, insuficiencia hepática aguda. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy raros: angioedema, dermatitis bullosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), rash eritematoso o maculopapular, urticaria, eccema y liquen plano. Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo: Muy raros: artralgias, artritis, mialgia. Trastornos renales y urinarios: Muy raros: glomerulonefritis. Trastornos generales y en el sitio de administración: Muy raras: fiebre. Investigaciones: Muy raros: pruebas anormales de función hepática, incremento de la creatinina sérica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

Warfarina: La administración concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede incrementar la intensidad del sangrado. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: La administración concomitante de Clopidogrel con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa puede incrementar el riesgo de sangrado. Ácido acetilsalicílico (AAS): El AAS no modificó la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante 24 horas no aumentó significativamente la extensión del tiempo de sangrado inducido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y el ácido acetilsalicílico, que conlleve un incremento del riesgo del sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaución. Sin embargo, se han administrado AAS y clopidogrel concomitantemente hasta por un año. Heparina: La administración concomitante de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Posiblemente se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un incremento del riesgo de sangrado. Por tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaución. Trombolíticos: Se evaluó la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, agentes trombolíticos fibrina o no fibrina específicos, y heparinas en pacientes con infarto agudo del miocardio.



La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar al observado cuando se administran concomitantemente agentes trombolíticos y heparinas concomitantemente con AAS. De cualquier manera, el uso concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos debe llevarse a cabo con precaución. Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): Debido a la falta de estudios sobre interacciones entre Clopidogrel con otros AINEs, no está claro, actualmente, si se produce un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs.

Por lo tanto, la administración de clopidogrel y AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2, deberá realizarse con precaución. Otros tratamientos concomitantes: Se han realizado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes con atenolol o nifedipino, o ambos en combinación de atenolol y nifedipino. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrógenos. No se observó modificación en la farmacocinética de digoxina o teofilina por la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el grado de absorción de clopidogrel. Estudios realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que el metabolito carboxílico de clopidogrel podía inhibir la actividad del citocromo P-450 2C9. Este hecho podría conducir al incremento de los niveles plasmáticos de medicamentos, como fenitoína y tolbutamida y los AINEs, que son metabolizados por el citocromo P-450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse concomitantemente con clopidogrel en forma segura. Aparte de la información descrita anteriormente sobre interacciones medicamentosas específicas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros fármacos administrados comúnmente a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Los pacientes incluidos en estudios clínicos con clopidogrel recibieron una gran variedad de medicación concomitante: diuréticos, beta bloqueadores, IECAs, antagonistas del calcio, medicamentos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin evidencias de interacciones clínicas adversas significativas.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

El clopidogrel en estudios animales a dosis no evidenció efectos carcinogénicos, ni de genotoxicidad, no presentó efecto alguno sobre la fertilidad, ni efecto teratogénico, pero la respuesta en animales no siempre es predictiva de la respuesta humana.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral La dosis de Clopidogrel es de una tableta de 75 mg al día, con o sin alimentos. En la prevención de eventos tromboticos subagudos posteriores a la colocación de STENT coronario: 75 mg una vez al día en combinación con ácido acetilsalicílico. Algunos estudios recomiendan una dosis de carga de Clopidogrel de 300 mg el primer día, por vía oral, continuando con dosis de 75 mg al día a largo plazo, hasta por 12 meses. En la prevención de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST: 75 mg al día después de una dosis de carga única de 300 mg y adicionado a la terapia estándar de ácido acetilsalicílico (75-325 mg al día).



Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: Clopidogrel debe administrarse como una dosis diaria única de 75 mg iniciada con o sin una dosis de carga de 300 mg, en combinación con AAS, y con o sin trombolíticos. Niños y adolescentes: No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas menores de 18 años.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

La sobredosis de clopidogrel puede producir prolongación del tiempo de sangrado y complicaciones subsecuentes de sangrado. Una terapia apropiada debe considerarse si se observa sangrado. 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 del clopidogrel.

PRESENTACIONES:

Caja con 14 y 28 tabletas de 75 mg.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en México por:

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

Ética Farmacéutica desde 1938

Adolfo López Mateos 68. Col. Cuajimalpa, C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, D.F. México

® Marca registrada Reg. No. 301M2011 SSA IV