

Flucogrel® (Clopidogrel) Tabletas Antiagregante plaquetario



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:

Bisulfato de clopidogrel

equivalente a 75 mg

de clopidogrel

Excipiente c.b.p. 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Flucogrel está indicado en el manejo de Infarto del miocardio (IM) y evento vascular cerebral isquémico (EVCI) recientes, enfermedad arterial periférica, prevención de eventos vasculares isquémicos de origen aterotrombótico, Síndrome coronario agudo, reducción de eventos aterotrombóticos; en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), 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): **Flucogrel** como terapia adyuvante en la prevención de trombosis subagudas posteriores a la colocación de STENT, en combinación con ácido acetilsalicílico. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, **Flucogrel** ha demostrado reducir la tasa de mortalidad de todas las causas y la ocurrencia del punto final combinado de muerte, re-infarto o evento vascular cerebral isquémico. Este beneficio no se conoce que suceda en pacientes que se someten a angioplastia primaria.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Flucogrel tabletas se absorbe rápidamente (50%) y tras dosis repetidas de 75 mg alcanza concentraciones plasmáticas máximas después de una hora. Se metaboliza extensamente en el hígado, por dos vías metabólicas principales: la primera a cargo de las esterasas que dan lugar a un derivado

carboxílico, metabolito inactivo, que representa el 85% del compuesto circulante en plasma. La segunda vía es mediada por el citocromo P-450 (isoformas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6), dando lugar a un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel y posteriormente al metabolito activo, un derivado tiol de clopidogrel. Clopidogrel y su principal metabolito (inactivo) se unen reversiblemente a las proteínas plasmáticas un 98 y 94%, respectivamente. La administración con alimentos no modifica significativamente su biodisponibilidad. La cinética de los principales metabolitos es lineal en el rango de dosis comprendido entre 50 y 150 mg de clopidogrel. La vida media es de 8 horas; después de una dosis oral se excreta aproximadamente 50% por orina y 46% por heces, 120 horas después de la administración del fármaco. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal. **Flucogrel** es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Los fármacos pertenecientes a esta clase terapéutica han demostrado disminuir la morbilidad de eventos en pacientes con enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida, ya que disminuye los eventos vasculares cerebrales, ataques isquémicos transitorios, infarto al miocardio o necesidad de angioplastia o revascularización. **Flucogrel** inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su 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. **Flucogrel** también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes al ADP al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por liberación de ADP. Clopidogrel no inhibe

la actividad de la fosfodiesterasa. 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 puede observarse a las 2 horas después de la administración oral. Clopidogrel 75 mg/día produce inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día, incrementándose progresivamente hasta lograr un nivel estable a los 3 y 7 días, con un promedio de inhibición de 40 o 60%. Dentro de los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento la agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado gradualmente regresan a los valores basales.

La eficacia en la prevención de eventos isquémicos vasculares de clopidogrel ha sido evaluada en el estudio CAPRIE, que reclutó 19,185 pacientes con aterosclerosis establecida o historia de atero-trombosis manifestada por infarto al miocardio, EVC isquémica o enfermedad arterial periférica establecida. En dicho ensayo se observó que clopidogrel, comparado con ácido acetilsalicílico, redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos con una disminución especialmente significativa del riesgo para el infarto al miocardio del 19.2%. En el estudio CURE, donde se administró clopidogrel concomitantemente con ácido acetilsalicílico a 12,562 pacientes con síndrome coronario agudo, pacientes con alto riesgo de eventos vasculares, con angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, se evidenció la disminución del riesgo de eventos vasculares en 20%, como angina refractaria, EVC isquémica y muerte, así como reducción en insuficiencia cardiaca o procedimientos de revascularización dentro del hospital. En el estudio PCI-CURE se analizó el subgrupo de pacientes del estudio CURE sometidos a intervención coronaria percutánea, observándose reducción de 30% de riesgo de muerte, infarto del miocardio o necesidad de revascularización urgente del vaso involucrado, dentro de los 30 días siguientes al procedimiento (clopidogrel 8.8% vs placebo 12%). Se observó también una disminución en el uso de inhibidores de glicoproteínas IIb-IIIa; así como un beneficio en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (angioplastia con o sin im-

plantación de un STENT). En pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación de segmento ST, la seguridad y la eficacia de clopidogrel han sido evaluadas en los estudios Clarity (3,491 pacientes) y COMMIT (445,852 pacientes).

CONTRAINDICACIONES

Flucogrel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al clopidogrel o a los componentes de la fórmula; en pacientes con sangrado patológico activo, como úlcera péptica y hemorragia intracraneal.

PRECAUCIONES GENERALES

Al igual que otros agentes antiplaquetarios existe el riesgo de sangrado y efectos hematológicos indeseables, por lo que **Flucogrel** debe ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de sangrado, como aquellos bajo tratamiento con AINES, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos. Pacientes con insuficiencia renal severa, enfermedad hepática severa o quienes puedan presentar diátesis hemorrágica. En pacientes que van a someterse a cirugía y no se desea el efecto antiagregante, deberá suspenderse el tratamiento con clopidogrel 7 días antes del procedimiento. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardiacos invasivos o cirugía. Debe advertirse al paciente que bajo el tratamiento con **Flucogrel**, cualquier sangrado puede tener mayor duración.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

De acuerdo al riesgo-beneficio su uso durante el embarazo y la lactancia queda bajo responsabilidad del médico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42,000 pacientes, incluyendo más de 9,000 pacientes tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los estudios fueron: Trastornos hemorrágicos: hemorragia gastrointestinal, púrpura, equimosis, hematoma y epistaxis; hematuria, hemorragia ocular (principalmente conjuntival), hemorragia intracraneal, neutropenia grave, anemia aplásica y trombocitopenia grave; otros con una incidencia $\geq 0.1\%$. Poco frecuentes: cefalea, mareo

y parestesia; aumento del tiempo de sangrado y disminución de plaquetas; náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómitos, úlcera gástrica y úlcera duodenal; erupciones cutáneas y prurito; leucopenia, disminución de neutrófilos y eosinofilia. Raros: vértigo. Frecuentes: diarrea, dolor abdominal y dispepsia.

Sangrado: Se ha informado sobre algunos casos con desenlace fatal (especialmente, hemorragia intracraneal, gastrointestinal y retroperitoneal); 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. De igual forma se han reportado casos graves de hemorragia en pacientes que tomaban concomitantemente clopidogrel y ácido acetilsalicílico o clopidogrel, ASA y heparina.

Se ha informado espontáneamente púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), trombocitopenia grave, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia, anemia aplásica/pancitopenia, reacciones anafilactoides, enfermedad del suero, confusión, alucinaciones, trastornos del gusto, vasculitis, hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediantales. Muy raras: broncoespasmo, neumonía intersticial, colitis, pancreatitis, estomatitis, hepatitis, insuficiencia hepática aguda, angioedema, dermatitis bulosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), rash eritematoso o maculopapular, urticaria, ecema y liquen plano, artralgias, artritis, mialgia, glomerulonefritis, fiebre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se recomienda la administración concomitante con warfarina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINES, heparina y trombolíticos ya que puede haber un incremento del riesgo del sangrado.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

A dosis terapéuticas no se ha descrito; sin embargo, muy raramente se menciona alteración en pruebas de función hepática e incremento de la creatinina sérica.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS,

MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Hasta el momento no se han reportado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Dosis general	75 mg cada 24 horas
Dosis de carga	300 mg el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas por 12 meses.
Prevención de eventos trombóticos subagudos posteriores a la colocación de STENT coronario	75 mg al día en combinación con ácido acetilsalicílico.
Prevención de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST	Dosis de carga el primer día continuar con 75 mg cada 24 horas adicionar ácido acetilsalicílico 75-325 mg al día.
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	75 mg cada 24 horas con o sin una dosis de carga inicial en combinación con AAS, y con o sin trombolíticos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad en personas menores del 18 años.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis puede producir prolongación del tiempo de sangrado y complicaciones de sangrado. No se ha encontrado antídoto específico; la transfusión de plaquetas puede revertir el efecto de clopidogrel.

PRESENTACIONES

Flucogrel se presenta en caja con 14 tabletas de 75 mg en envase de burbuja.

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C y en lugar seco.

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 Senosiain S.A. de C.V.

Camino a San Luis Rey No. 221.

Ex Hacienda Santa Rita.

C.P. 38137, Celaya, Guanajuato. México.

Reg. No. 316M2011 SSA

® Marca Registrada