

Comprimidos Recubiertos
Venta bajo receta

[illegible]

Cada comprimido recubierto contiene:

K.329/B

Antiagregante plaquetario, antitrombótico

Profilaxis de infarto de miocardio, stroke, episodios tromboembólicos o muerte vascular. Clopidogrel está indicado para la reducción del riesgo de eventos ateroscleróticos, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte vascular en pacientes con aterosclerosis documentada por ACV isquémico e infarto de miocardio recientes, o arteriopatía periférica establecida.

-pacientes que presenten angina inestable o un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, incluidos aquellos que tengan implantada una endoprótesis en una arteria para impedir que ésta se cierre;

Acción farmacológica:

El clopidogrel inhibe además la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas que no son ADP, al bloquear la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado, pero no inhibe la actividad de la fosfodiesterasa, ni afecta la síntesis de TXA₂ o PGI₂.

En tratamientos de dosis repetidas de 75 mg de Trobostop por día, la inhibición de la agregación plaquetaria alcanza un nivel estable entre el día 3 y el día 7, al igual que la

Se observó que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de eventos como ACV isquémico o ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio, o necesidad de bypass o angioplastia, en personas con afección cardiovascular aterosclerótica estable.

Farmacocinética:

El clopidogrel es rápidamente absorbido luego de la administración oral de dosis repetidas de 75 mg/día, el fármaco y su principal metabolito circulante se unen en forma reversible *in vitro* a las proteínas del plasma humano (98% y 94% respectivamente), esta

Aproximadamente el 50% se excreta en la orina y aproximadamente el 46% en las heces en los 5 días posteriores a la administración. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante es de 8 horas tanto después de la administración única como repetida.

Farmacogenética: El clopidogrel, una prodroga farmacológicamente inactiva, que al sufrir una biotransformación principalmente hepática, a través de las enzimas del sistema citocromo P450 (CYP) se generan varios metabolitos, entre los cuales uno es terapéutica-

Los sistemas de enzimas generados por los **genes de las familias CYP2 y CYP3** son los que más participan en la metabolización de los fármacos.

Los sistemas de enzimas codificados por la familia de genes familia CYP2, presentan diferencias en su actividad enzimática sobre una droga debido principalmente a su polimorfismo y a las acciones competitivas con la presencia de otros fármacos.

La variación genética denominada “metabolizadores lentos con CYP2C19”, hace a los individuos incapaces de convertir el clopidogrel en metabolito activo.

Con un solo alelo atípico, se tendría una prognosis con un riesgo doble del de la forma normal, y con dos alelos atípicos presentes, con un factor multiplicador de riesgo de 3,6. Alrededor del 30% de la población caucásica promedio de USA tiene una variante del gen CYP2C19 inactivo y 2,6 % de la población tiene dos variantes inactivas.

Para los de origen asiático el 60 % de la población tiene la función reducida.

La tabla siguiente indica la variabilidad poblacional del CYP2C19, el porcentaje de metabolizadores rápidos, metabolizadores intermedios y metabolizadores lentos según el origen de la población.

	Frecuencia %		
	Blancos (n= 1356)	Negros (n=966)	Chinos (n= 573)
metabolizadores rápidos	74%	66%	38%
metabolizadores intermedios	26%	29%	50%
metabolizadores lentos	2%	4%	14%

Pacientes geriátricos (> 75 años): al compararse las concentraciones plasmáticas del principal metabolito circulante entre voluntarios sanos jóvenes y ancianos, estos fueron significativamente mas elevadas en estos últimos pero sin significancia clínica en cuanto a la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangría. Por lo que no se requiere un ajuste posológico en esta población particular.

No es necesario un ajuste de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Si se compara la concentración plasmática del principal metabolito circulante entre pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de 5 ml/min) con sujetos con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) o con personas sanas, los niveles fueron inferiores, después de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel por día si bien la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue inferior (25%) que la observada en voluntarios sanos, la prolongación del tiempo de sangría fue similar a este grupo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Un comprimido de Trobostop 75 mg una vez al día, independientemente de las comidas. En pacientes ancianos o pacientes con afección renal no se requiere ajuste de dosis. (Ver **Poblaciones Especiales**).

-En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos de ensayos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses. Si se suspende el uso de la asociación, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.

- En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas. Si se suspende el uso de la asociación, los pacientes podrían beneficiarse si continúan con un medicamento antiagregante.

Si se olvida una dosis:

- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

- Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben doblar la dosis.

Hipersensibilidad a la droga y/o a sus excipientes.

Sangrado patológico activo, úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Evitar el uso concomitante de clopidogrel y omeprazol o esomeprazol porque ambos reducen significativamente la actividad antiplaquetaria del clopidogrel.

Generales: Se debe usar con cautela en pacientes que pueden correr riesgo de un incremento del sangrado por traumas, cirugía u otras condiciones patológicas.

Es recomendable que Clopidogrel se interrumpa 7 días antes de una cirugía programada para disminuir el riesgo de sangrado, si este no es deseable.

Hemorragia gastrointestinal: al prolongar el tiempo de sangría, clopidogrel se asocia con un porcentaje mayor de hemorragia gastrointestinal, por lo que se debe usar Troboscop con precaución en pacientes de mayor riesgo de sangrado (tales como úlceras). Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) u otras drogas que podrían inducir tales lesiones, se deben utilizar con precaución en pacientes que estén tomando Troboscop.

Utilización en pacientes con disfunción hepática: debido a la falta de experiencia clínica en pacientes con afección hepática severa, Trobostop se debe utilizar con precaución en esta población por el aumento de las probabilidades de padecer una

Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello
Medida:	185x320 mm	
Formato:	7	Fecha:/....../....

Fecha: / /

Fecha: .../.../...

Resolución:

diátesis hemorrágica.
Información para los pacientes: El tratamiento con Trobostop aumenta el riesgo de sangrado y el tiempo de que tarda habitualmente en detener una hemorragia, por lo que ante una eventual pérdida de sangre fuera de lo habitual, los pacientes deben informar a su médico. Antes de programar una cirugía y de tomar alguna nueva medicación, especialmente aspirina y AINEs (NSAIDs) los pacientes deben informar a sus médicos y odontólogos que están recibiendo Trobostop.
Interacciones medicamentosas: El omeprazol, utilizado para controlar la acidez gástrica, si es usado en forma concomitante con el clopidogrel, reduce el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel a la mitad, al bloquear la formación de su metabolito activo. Se recomienda utilizar otros antiácidos que actúan como antagonistas de los receptores H₂, ej. ranitidina, famotidina o nizatidina, omitiendo la cimetidina que no debería ser utilizada por posible interferencia con el clopidogrel. También pueden usarse los antiácidos como sales y bases neutralizantes por su efecto buffer.
Las siguientes drogas son metabolizadas por el CYP2C19 y podrían desplazar del sitio de acción enzimático al clopidogrel, y según su intensidad intrínseca de cada droga para inducir este desplazamiento, se tendrá un efecto clínico significativo o no sobre el clopidogrel.

PPI	Antiepilépticos	Otros
Omeprazol-anzoprazol-esomeprazol-pantoprazol	Diazepam-fenitoína-fenobarbital-felbamate	Amitriptilina-fluvoxamina-fluoxetina-clomipramina-etravirina-moclobemida-ciclofosfamida-voriconazol-fluconazol-progesterona-ticlopidina-ciprofloxacina-cimetidina-carbamazepina-oxacarbamazepina-cloranfenicol-ketoconazol

Se desaconseja el uso de clopidogrel junto a los PPI.
Aspirina (AAS): La inhibición mediada por clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, no fue modificada por la aspirina.
Heparina: La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por Trobostop. No hay una experiencia clínica que avale la seguridad del uso concomitante de ambas drogas por lo que su utilización debe hacerse con precaución.
Drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs): Se asoció con una mayor pérdida oculta de sangre gastrointestinal el uso concomitante de ambos fármacos, por lo que se deben coadministrar con precaución.
Warfarina: Se deben administrar con precaución estos dos agentes juntos. (Ver PRECAUCIONES - Generales).
Otros tratamientos concomitantes: No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando se coadministró atenolol, nifedipina, o ambos con Trobostop. Su actividad farmacodinámica tampoco estuvo influenciada en forma significativa por la coadministración de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.
La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la coadministración de Trobostop.
Clopidogrel a altas concentraciones, in vitro, inhibe al complejo Cit P450 isoenzima 2C9, por lo que puede interferir con el metabolismo de fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torasemida, fluvastatina, y muchos agentes antiinflamatorios no esteroides, pero no se puede predecir la magnitud de estas interacciones. La coadministración de fármacos debe realizarse con precaución.
No se han descrito cambios en los resultados de análisis de laboratorio.
Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:
El Clopidogrel no fue genotóxico en cuatro pruebas in vitro (test de Ames, test de

reparación de ADN en hepatocitos de rata, ensayo de mutación genética en fibroblastos de hamster chino, y análisis de metafase de cromosomas de linfocitos humanos) y una prueba in vivo (test de micronúcleos por vía oral en ratones).
Con dosis orales de 52 veces la dosis recomendada en humanos en mg/m² (ratas macho y hembra de hasta 400 mg/kg por día) se observó que el clopidogrel no tiene efecto sobre la fertilidad.
Embarazo/Efectos teratogénicos: Los estudios sobre reproducción realizados con clopidogrel en animales con dosis de hasta 65 y 78 veces la dosis diaria recomendada en humanos en mg/m², no demostraron disminución de la fertilidad ni fetotoxicidad. Sin embargo no hay experiencia clínica en mujeres embarazadas, por lo que se utilizará solo si el beneficio potencial lo justifica.
Lactancia: No se ha establecido si esta droga se excreta en la leche humana, por lo que se deben evaluar la continuidad o no de la lactancia o del tratamiento, según la importancia del mismo para la madre que amamanta.
Pacientes pediátricos: La seguridad y la eficacia de clopidogrel no se han establecido en niños.
REACCIONES ADVERSAS
Las hemorragias son los efectos indeseables más frecuentemente reportados. Se define la frecuencia de las reacciones adversas de la siguiente forma:
Frecuente: >1/100, <1/10
Poco frecuente: >1/1.000, <1/100
Raro: >1/10.000, <1/1.000
Muy raro: <1/10.000
Afecciones hematológica y del sistema linfático:
• Poco frecuente: trombocitopenia, leucopenia o eosinofilia.
• Raro: neutropenia y neutropenia severa.
• Muy raro: púrpura trombopénica trombótica.
Afecciones del sistema inmunitario:
• Muy raro: enfermedad sérica, reacciones anafilactoides.
Afecciones psiquiátricas:
• Muy raro: Alucinaciones, confusión.
Afecciones del sistema nervioso:
• Poco frecuente: hemorragia intracraneal, cefalea, parestesia.
• Muy raro: problemas del gusto.
Afecciones oculares:
• Poco frecuente: hemorragia ocular (conjuntival, intraocular y retinal)
Afecciones de la oreja y del laberinto:
• Raro: vértigo.
Afecciones vasculares:
• Frecuente: hematoma
• Muy raro: hemorragia grave, hemorragia de una herida operatoria, hipotensión.
Afecciones respiratorias, torácicas:
• Frecuente: epistaxis.
• Muy raro: hemorragia de las vías respiratorias, broncoespasmo, neuropatía intersticial.
Afecciones gastrointestinales:
• Frecuente: hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.
• Poco frecuente: úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, constipación, flatulencias.
• Raro: hemorragia retroperitoneal.
• Muy raro: hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal de desenlace fatal, pancreatitis, colitis, estomatitis.
Afecciones hepatobiliares:
• Muy raro: insuficiencia hepática, hepatitis aguda, anomalías de ensayos de la función hepática.
Afecciones de la piel y de los tejidos subcutáneos:
• Frecuente: contusión.
• Poco frecuente: rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).
• Muy raro: erupción (síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema polimorfo) , angioedema, rash eritematoso, urticaria, eczema.

Afecciones musculoesqueléticas sistémicas y óseas:
• Muy raro: sangrado músculo-articular (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia.
Afecciones del riñón y de las vías urinarias:
• Poco frecuente: hematuria.
• Muy raro: glomerulonefritis, elevación de la creatinina.
Problemas generales y anomalías asociadas a la administración:
• Frecuente: sangrado en el punto de inyección.
• Muy raro: fiebre.
Investigaciones (exámenes biológicos):
• Poco frecuente: alargamiento del tiempo de sangrado, disminución de neutrófilos, disminución del número de plaquetas.
SOBREDOSIFICACIÓN
No hubo registros luego de una sobrecarga de dosis oral única de 600 mg (equivalente a 8 comprimidos estándar de 75 mg) de Trobostop en voluntarios sanos. El tiempo de sangría se prolongó de forma similar al que se produce con la dosis terapéutica de 75 mg de Trobostop por día.
Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración y de la cantidad de tóxicos ingeridos, el profesional decidirá si se requiere la reversión rápida de los efectos farmacológicos de clopidogrel evaluando la posibilidad de realizar una transfusión de plaquetas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital Nacional Alejandro Posadas:
Centro de toxicología: 011-4658-7777/011-4654-6648
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694
Centro de toxicología: 011-4962-6666
Hospital General de Agudos J.A. Fernández: 4808-2606/2646/2604/2121;
Centro de toxicología: 011-4808-2655
PRESENTACIONES
TROBOSTOP Comprimidos recubiertos de 75 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.
CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente desde 15 °C hasta 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Specialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 54.187.

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Elaborado en planta Quilmes.
Fecha de última revisión: 12/2012



Este Medicamento es Libre de Gluten

KLONAL
LABORATORIO
COMPROMETIDOS CON TU SALUD

KLONAL S.R.L.
Planta Quilmes: Lamadrid 802 - Quilmes - C.P. (B1878CZV)
Provincia de Bs. As., Argentina. Tel. Fax: +54 11 4251-5954/5955
Planta Córdoba: Av. Bernardo O'Higgins 4034 - Barrio San Carlos, Córdoba Capital, Provincia de Córdoba, Argentina.

TINTA AZUL NO VA IMPRESA	Color:	Verde Pantone 341	Firma y sello		Firma y sello		Firma y sello	Resolución:
	Medida:	185x320 mm						
	Formato:	7	Fecha:/..../....		Fecha:/..../....			