

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**  
**DOMBREL®**  
**Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico**  
**Tabletas**

**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:**

DOMBREL®

**II. DENOMINACIÓN GENÉRICA:**

Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

Tableta

Cada TABLETA contiene:

Bisulfato de Clopidogrel equivalente a..... 75 mg  
de Clopidogrel  
Ácido acetilsalicílico..... 100 mg  
Excipiente cbp..... 1 tableta

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

DOMBREL® es una combinación de dosis fija para la continuación del tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo que ya están tomando tanto clopidogrel como ácido acetilsalicílico (AAS). DOMBREL® está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos:

- En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST), incluyendo pacientes que serán tratados médicamente y aquellos que serán manejados con intervención coronaria percutánea (con o sin stent) o cirugía de revascularización coronaria (CABG), se ha demostrado que clopidogrel + ácido Acetilsalicílico disminuyen la frecuencia del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto del miocardio, o evento cerebrovascular, así



como la frecuencia del punto final combinado de muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio, evento cerebrovascular o isquemia refractaria.

- En pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST se ha demostrado que clopidogrel + ácido acetilsalicílico (AAS) reducen la frecuencia de muerte por cualquier causa y la frecuencia del punto final combinado de muerte, reinfarto o evento cerebrovascular.

- **Colocación de endoprótesis coronaria (stent):** DOMBREL<sup>®</sup> está indicado como tratamiento coadyuvante para la profilaxis de una trombosis subaguda posterior a la colocación de *stent*.

## V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

### Farmacocinética:

- **Clopidogrel:**

**Absorción:** Después de la administración de dosis únicas o repetidas de 75 mg al día por vía oral, clopidogrel se absorbe rápidamente. El promedio de los niveles máximos en plasma de clopidogrel sin cambios (aproximadamente 2.2-2.5 ng/ml después de la administración de una dosis única de 75 mg por vía oral) se produjeron aproximadamente 45 minutos después de su administración. En base a la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel, se calcula que la absorción es de por lo menos el 50%.

**Distribución:** Clopidogrel y su principal metabolito circulante (inactivo) se unen reversiblemente *in vitro* a las proteínas del plasma humano (98% y 94%, respectivamente). La unión no es saturable *in vitro* hasta una concentración de 100 mg/L.

**Metabolismo:** Clopidogrel es metabolizado extensamente por el hígado. En estudios *in vitro* e *in vivo*, clopidogrel es metabolizado por las 2 principales vías metabólicas: una mediada por las esterasas, que conducen a hidrólisis con formación del derivado del ácido carboxílico inactivo (85% de los metabolitos circulantes) y otra mediada por múltiples isoenzimas del citocromo P450. Clopidogrel es metabolizado primero con formación de un metabolito intermedio, el 2-oxo-clopidogrel. El metabolismo subsecuente del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel resulta en la formación del metabolito activo, un derivado tiólico de clopidogrel. *In vitro*, esta vía metabólica es mediada por las isoenzimas CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiólico activo, el cual ha sido aislado *in vitro*, se une rápida e

irreversiblemente a receptores plaquetarios, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria.

**Eliminación:** Después de la administración por vía oral al hombre de una dosis de clopidogrel radiomarcado con C<sup>14</sup>, aproximadamente el 50% fue excretado en la orina y aproximadamente el 46% en las heces en un intervalo de 120 horas. Después de la administración de una dosis única de 75 mg por vía oral, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La vida media de eliminación del principal metabolito circulante (inactivo) fue de 8 horas después de la administración de dosis únicas y repetidas.

**Farmacogenética:** Muchas enzimas polimórficas del CYP450 activan a clopidogrel. El CYP2C19 está involucrado en la formación tanto del metabolito activo como del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel y los efectos antiplaquetarios, medidos por estudios de agregación plaquetaria *ex vivo*, difieren de acuerdo al genotipo del CYP2C19. El alelo CYP2C19\*1 corresponde a un metabolismo completamente funcional, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 corresponden a un metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan el 85% de los alelos con función reducida en la raza blanca y 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con un metabolismo reducido son el CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, y \*8, pero éstos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas de los fenotipos y genotipos comunes de CYP2C19 se listan en la tabla 1, a continuación.

**Tabla 1. Frecuencia del fenotipo y genotipo del CYP2C19**

	Frecuencia (%)		
	Blanca (n = 1,356)	Negra (n = 966)	Chino (n = 573)
Metabolismo extenso: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

A la fecha, el impacto del genotipo del CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos en 7 estudios reportados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en sujetos metabolizadores intermedios y pobres, disminuyó la C<sub>max</sub> y el ABC (área bajo la curva) del metabolito activo en un 30-50% después de la administración de una dosis de carga de 300 o 600 mg de clopidogrel y de dosis de

mantenimiento de 75 mg de clopidogrel. La menor exposición al metabolito activo resulta en una menor inhibición plaquetaria o en una más elevada reactividad plaquetaria residual. Hasta ahora, las respuestas antiplaquetarias disminuidas al clopidogrel han sido descritas en sujetos que son metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios que involucraron a 4,520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiplaquetaria entre los grupos de genotipo, varía entre los estudios dependiendo del método usado para evaluar la respuesta, pero generalmente es mayor del 30%.

La asociación entre el genotipo CYP2C19 y el resultado del tratamiento con clopidogrel fue evaluada en un análisis post-hoc de 2 estudios clínicos (subestudios de CLARITY-TIMI 28 [n = 465] y TRITON-TIMI 38 [n = 1,477]), y en 5 estudios de cohortes (total n = 6,489). En el estudio CLARITY-TIMI 28 y en uno de los estudios de cohortes (n = 765; Trenk), las tasas de eventos cardiovasculares no difirieron significativamente por el genotipo.

En el estudio TRITON-TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohortes (n = 3,516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con un estado metabolizador alterado (combinación de metabolizadores intermedios y pobres), tuvieron una tasa más elevada de eventos cardiovasculares (muerte, infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares) o trombosis del stent, en comparación con los sujetos metabolizadores extensos. En el quinto estudio de cohortes (n = 2,208; Simon), se observó aumento en la tasa de eventos únicamente en los metabolizadores pobres. Las pruebas de farmacogenética pueden identificar los genotipos con variabilidad en la actividad del CYP2C19. Pueden existir variantes genéticas de otras enzimas del citocromo P450, con efectos sobre la capacidad para formar el metabolito activo de clopidogrel.

**Poblaciones especiales:** Se desconoce la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel en estas poblaciones especiales.

**Género:** En un estudio con una población pequeña, que comparó a hombres y mujeres, se observó una menor inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP en las mujeres, pero no hubo diferencia en la prolongación del tiempo de sangrado. En un estudio clínico controlado que incluyó una extensa población (Clopidogrel vs. Aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos; CAPRIE), la incidencia de resultados clínicos, otros eventos adversos clínicos y la alteración de los parámetros de laboratorio, fue similar entre hombres y mujeres.

**Ancianos:** En voluntarios ancianos ( $\geq 75$  años) comparados con voluntarios jóvenes sanos, no hubo diferencia en la agregación plaquetaria ni en el tiempo de sangrado. No se requiere de ajustes en la dosificación en los ancianos.

**Pacientes pediátricos:** No se dispone de información.

**Insuficiencia hepática:** Después de la administración de dosis repetidas de 75 mg al día de clopidogrel durante 10 días en pacientes con insuficiencia hepática severa, la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. El promedio de la prolongación del tiempo de sangrado también fue similar entre los dos grupos.

**Insuficiencia renal:** Después de la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel al día, en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 5 a 15 ml/min), la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos; sin embargo, la prolongación del tiempo de sangrado fue similar a la de voluntarios sanos que recibieron 75 mg de clopidogrel al día.

**Etnicidad:** La prevalencia de alelos de CYP2C19 que resultan en un metabolismo intermedio o pobre del CYP2C19, difiere de acuerdo a la etnicidad (Véase Farmacocinética, Farmacogenética). En la literatura médica se dispone de datos limitados en poblaciones asiáticas para evaluar las implicaciones del genotipo de esta isoforma del citocromo P450 sobre los resultados clínicos.

#### **Ácido acetilsalicílico (AAS):**

**Absorción:** Después de su absorción, el ácido acetilsalicílico en DOMBREL<sup>®</sup> es hidrolizado a ácido salicílico con niveles máximos en plasma del ácido salicílico 1 hora después de su administración; los niveles en plasma del ácido acetilsalicílico son esencialmente indetectables a las 2-4 horas después de su administración.

**Distribución:** El ácido acetilsalicílico se une débilmente a las proteínas del plasma y su volumen de distribución aparente es bajo (10 litros). Su metabolito, el ácido salicílico, se une de manera elevada a las proteínas del plasma, pero su unión es dependiente de la concentración (no lineal). En bajas concentraciones ( $< 100$  mcg/ml), aproximadamente el 90% del ácido salicílico se une a la albúmina. El ácido salicílico se distribuye ampliamente en todos

los tejidos y líquidos corporales, incluyendo el sistema nervioso central, leche materna y tejidos fetales.

**Metabolismo y eliminación:** El ácido acetilsalicílico en DOMBREL® es rápidamente hidrolizado en el plasma con formación de ácido salicílico, el cual tiene una vida media de 0.3 a 0.4 horas. El ácido salicílico es conjugado primero en el hígado para formar ácido salicilúrico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acilo y una gran cantidad de metabolitos menores. El ácido salicílico en DOMBREL® tiene una vida media en plasma de aproximadamente 2 horas. El metabolismo de los salicilatos es saturable y la depuración corporal total disminuye ante concentraciones séricas elevadas, debido a la limitada capacidad del hígado para formar tanto ácido salicilúrico como el glucurónido fenólico. Después de la administración de dosis tóxicas (10-20 g), la vida media en plasma puede incrementarse a más de 20 horas. Con dosis elevadas de ácido acetilsalicílico, la eliminación del ácido salicílico sigue una cinética de orden cero (es decir, la tasa de eliminación es constante en relación con la concentración en plasma), con una vida media aparente mayor de 6 horas. La excreción renal del fármaco sin cambios depende del pH urinario. Conforme se eleva el pH urinario por arriba de 6.5, la depuración renal del salicilato libre se incrementa desde < 5% hasta > 80%. Después de la administración de dosis terapéuticas, aproximadamente el 10% se excreta en la orina como ácido salicílico, el 75% como ácido salicilúrico, el 10% como derivado glucurónico fenólico y 5% como glucurónido acilo del ácido salicílico.

En base a la farmacocinética y características metabólicas de ambos compuestos, es improbable el surgimiento de interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes.

#### **Farmacodinamia:**

**Mecanismo de acción/características farmacodinámicas:** Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe ser metabolizado por las enzimas del citocromo P450 para producir el metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del difosfato de adenosina (ADP) con el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario y subsecuentemente de la activación del complejo de la glucoproteína GPIIb/IIIa mediada por el ADP, inhibiendo así la agregación plaquetaria. Debido a su unión irreversible, las plaquetas expuestas son afectadas durante el tiempo restante de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal ocurre a una velocidad consistente con el

recambio plaquetario. La agregación plaquetaria inducida por agonistas diferentes al ADP, también es inhibida por bloqueo de la amplificación de la activación de las plaquetas, por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo es formado por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tienen una adecuada inhibición plaquetaria.

La administración de dosis repetidas de 75 mg al día producen una inhibición sustancial de la agregación plaquetaria inducida por ADP desde el primer día; esta inhibición se incrementa progresivamente y alcanza el estado estable entre el día 3 y el día 7. En el estado estable, el promedio del nivel de inhibición observado con una dosis de 75 mg al día estuvo entre el 40% y 60%. La agregación plaquetaria y el tiempo de sangrado retornaron gradualmente a los niveles basales, generalmente dentro de los 5 días posteriores a la interrupción del tratamiento.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa de prostaglandinas, y por lo tanto inhibe la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, un inductor de agregación plaquetaria y de vasoconstricción. Este efecto dura la vida de la plaqueta.

La seguridad y eficacia de clopidogrel más ácido acetilsalicílico ha sido evaluada en tres estudios clínicos doble ciego, en los que participaron más de 61,900 pacientes: los estudios CURE, CLARITY y COMMIT, que compararon a clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs. ácido acetilsalicílico solo, ambos tratamientos administrados en combinación con otra terapia estándar.

**Síndrome coronario agudo:** El estudio CURE incluyó a 12,562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST) que se reclutaron dentro de las 24 horas de inicio del episodio más reciente de dolor de pecho o síntomas consistentes con isquemia. Se requirió que los pacientes tuviesen ya sea cambios en el ECG compatibles con un episodio nuevo de isquemia, o elevación de las enzimas cardiacas, o troponina I o T de por lo menos el doble del límite normal. Los pacientes fueron aleatorizados a clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida por 75 mg/día, n = 6,259) más ácido acetilsalicílico (75-325 mg una vez al día), o ácido acetilsalicílico solo (n = 6,303) (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos convencionales. Los pacientes fueron tratados hasta por un año. En el estudio CURE, 823 (6.6%) pacientes recibieron concomitantemente tratamiento con antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa. Las heparinas

fueron administradas en más de 90% de los pacientes y la tasa relativa de sangrados entre clopidogrel + ácido acetilsalicílico y ácido acetilsalicílico solo, no fue significativamente afectada por el tratamiento concomitante con heparina.

El número de pacientes que llegaron al punto final primario (muerte de origen cardiovascular [CV], infarto del miocardio [IM] o evento cerebrovascular) fue de 582 (9.3%) en el grupo con clopidogrel + ácido acetilsalicílico, y 719 (11.4%) en el grupo con ácido acetilsalicílico solo, con una reducción de 20% en el riesgo relativo (IC95% de 10%-28%;  $p = 0.00009$ ) en el grupo con clopidogrel + ácido acetilsalicílico (reducción del 17% en el riesgo relativo cuando los pacientes fueron tratados conservadoramente, 29% cuando fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent, y 10% cuando fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria (CABG)). Se evitaron nuevos eventos cardiovasculares (punto final primario) con reducciones en el riesgo relativo de 22% (IC: 8.6, 33.4), 32% (IC: 12.8, 46.4), 4% (IC: -26.9, 26.7), 6% (IC -33.5, 34.3) y 14% (IC: -31.6, 44.2) durante los intervalos de 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 y 9-12 meses del estudio, respectivamente. De esta manera, con el tratamiento más allá de 3 meses, el beneficio observado en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico ya no tuvo incrementos, mientras que el riesgo de hemorragia persistió (véase Precauciones generales).

El uso de clopidogrel en el estudio CURE estuvo asociado con una disminución en la necesidad de terapia trombolítica (RRR = 43.3%; IC 24.3%, 57.5%) y del uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa (RRR = 18.2%; IC: 6.5%, 28.3%).

El número de pacientes que experimentaron el punto final co-primario (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio, evento cerebrovascular o isquemia refractaria), fue de 1,035 (16.5%) en el grupo con clopidogrel + ácido acetilsalicílico y 1,187 (18.8%) en el grupo con ácido acetilsalicílico solo, con una reducción del 14% en el riesgo relativo (IC95% de 6%-21%,  $p = 0.0005$ ) en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico. Este beneficio se debió en su mayoría a una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de IM (287 [4.6%] en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico, y 363 [5.8%] en el grupo de ácido acetilsalicílico sólo). No se observaron efectos sobre la tasa de rehospitalizaciones por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con diferentes características (tales como angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, niveles de riesgo bajo a elevado, diabetes, necesidad de revascularización, edad, género, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis primario.



En particular, en un análisis *post-hoc* realizado en 2,172 pacientes (17% de la población total del estudio CURE) quienes se sometieron a colocación de stent (Stent-CURE), los datos mostraron que clopidogrel en comparación con placebo, demostró una significativa reducción del RR del 26.2% en favor de clopidogrel en el punto final co-primario (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio, evento cerebrovascular) y también una significativa reducción del RR del 23.9% en el segundo punto final coprimario (muerte por causa cardiovascular, infarto del miocardio, evento cerebrovascular o isquemia refractaria). Por otra parte, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes, no tuvo ningún motivo de preocupación en particular. De acuerdo con lo anterior, los resultados de esta subpoblación están en línea con los resultados globales del estudio.

En pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, la seguridad y eficacia de clopidogrel fue evaluada en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, CLARITY y COMMIT.

El estudio CLARITY incluyó a 3,491 pacientes reclutados dentro de las 12 horas del inicio de un IM con elevación del segmento ST, que fueron programados para terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida por 75 mg/día, n = 1,752) + ácido acetilsalicílico o ácido acetilsalicílico solo (n = 1,739) (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida por 75 a 162 mg/día), un fibrinolítico y, cuando estaba indicado, heparina. Los pacientes tuvieron un seguimiento de 30 días. El punto final primario fue la aparición de la combinación de una oclusión de una arteria relacionada al infarto en la angiografía previo al alta hospitalaria, o muerte o recurrencia del IM antes de la angiografía coronaria. En pacientes que no se sometieron a angiografía, el punto final primario consistió en la evolución hacia la muerte o infarto del miocardio recurrente hacia el día 8 o al alta hospitalaria. La población de pacientes incluyó a 19.7% de mujeres y 29.2% de pacientes  $\geq$  65 años. Un total de 99.7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (específicos de fibrina: 68.7%, no específicos a la fibrina: 31.1%), 89.5% recibieron heparina, 78.7% beta-bloqueadores, 54.7% inhibidores de la ECA, y 63% estatinas.

El 15% de los pacientes en el grupo con clopidogrel + ácido acetilsalicílico y el 21.7% en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico solo, alcanzó el punto final primario, representando una reducción absoluta del 6.7% y una reducción de probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (IC95%: 24, 47%;  $p < 0.001$ ), principalmente relacionada con reducción de la oclusión de las arterias culpables. Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos

especificados previamente, incluyendo la edad y género de los pacientes, la localización del infarto y el tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El estudio COMMIT con diseño factorial 2 x 2, incluyó a 45,852 pacientes reclutados dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas sugestivos de IM, con anomalías documentadas en el ECG (esto es, elevación del segmento ST, depresión del segmento ST o bloqueo de rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n = 22,961) + ácido acetilsalicílico (162 mg/día), o ácido acetilsalicílico solo (162 mg/día) (n = 22,891), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Los puntos finales co-primarios fueron la incidencia de muerte por cualquier causa y la presencia de reinfarto, evento cerebrovascular, o muerte por causa cardiovascular. La población incluyó a 27.8% mujeres, 58.4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 70 años) y 54.5% pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel + ácido acetilsalicílico redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% (p = 0.029) y el riesgo relativo de la combinación de reinfarto, evento cerebrovascular o muerte en un 9% (p = 0.002) representando una reducción absoluta del 0.5% y 0.9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos de edad, género y de tratamiento con o sin fibrinolíticos y fue observado tempranamente dentro de las primeras 24 horas.

## VI. CONTRAINDICACIONES

Debido a la presencia de ambos componentes del producto, DOMBREL<sup>®</sup> está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o excipientes del producto.
- Insuficiencia hepática severa.
- Sangrado patológico activo, por ejemplo de úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Lactancia (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

**Adicionalmente, debido a la presencia de ácido acetilsalicílico, su uso también está contraindicado:**

- En pacientes con alergia conocida a AINEs y pacientes con síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales.
- En pacientes con insuficiencia renal severa.
- En el tercer trimestre de embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

## VII. PRECAUCIONES GENERALES

**Sangrado y desórdenes hematológicos:** Debido al riesgo de sangrado y eventos hematológicos indeseables, se deberá considerar la toma de una biometría hemática completa y/o los estudios que sean necesarios, siempre que los síntomas clínicos sugestivos de sangrado surjan durante el curso del tratamiento (véase Reacciones secundarias y adversas). La administración concomitante de clopidogrel más ácido acetilsalicílico con warfarina no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de sangrado (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como agente antiplaquetario dual, DOMBREL<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en pacientes que puedan tener un riesgo mayor de sangrado por trauma, cirugía u otras condiciones patológicas y en pacientes que están bajo tratamiento con otro analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), entre los que se incluyen inhibidores de la Cox-2, heparina, glucoproteína, inhibidores de la GP IIb/IIIa, o trombolíticos. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes si llegan a desarrollar signos de sangrado, inclusive sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de procedimientos cardiacos invasivos o cirugía. No se recomienda la administración concomitante de DOMBREL<sup>®</sup> y warfarina, ya que se puede incrementar la intensidad del sangrado (ver Interacciones medicamentosas y de otro género). Si el paciente es candidato a someterse a una cirugía electiva y no se desea mantener un efecto antiplaquetario, deberá interrumpirse la administración de DOMBREL<sup>®</sup> 7 días antes de la cirugía.

DOMBREL<sup>®</sup> prolonga el tiempo de sangrado y debe ser usado con precaución en pacientes que tienen lesiones con tendencia a sangrar (particularmente gastrointestinales e intraoculares).

Los pacientes también deben estar informados que puede tomar más tiempo del usual para detener un sangrado mientras están recibiendo DOMBREL<sup>®</sup>, y que deben reportar cualquier sangrado inusual (sitio o duración) a su médico. Antes de someterse a cualquier procedimiento quirúrgico o recibir un nuevo tratamiento, es necesario que los pacientes informen a sus médicos y dentistas que están tomando DOMBREL<sup>®</sup>, así como antes de recibir un nuevo tratamiento.

**Evento cerebrovascular isquémico reciente:** En pacientes con un ataque isquémico transitorio reciente o un evento cerebrovascular que están en riesgo de eventos isquémicos recurrentes, se ha demostrado que la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel aumenta las

hemorragias graves. Por lo tanto, esta combinación debe ser tomada con precaución aparte de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser benéfica.

**Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT):** Se ha reportado muy raramente púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) después del uso de clopidogrel, algunas veces después de una corta exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada ya sea con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. La PTT es una afección potencialmente fatal que requiere de tratamiento rápido, incluyendo plasmaféresis (Intercambio de plasma).

#### **Citocromo P450 2C19 (CYP2C19):**

**Farmacogenética:** Con base en la información disponible en la literatura, los pacientes con una disminución genética de la función de CYP2C19, tienen una menor exposición al metabolito activo de clopidogrel y disminución de las respuestas antiplaquetarias, y generalmente, exhiben una incidencia mayor de eventos cardiovasculares después de haber sufrido un infarto del miocardio, comparativamente con los pacientes que tienen una función normal del CYP2C19 (Véase Farmacocinética, Farmacogenética).

**Insuficiencia Renal:** DOMBREL<sup>®</sup> no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Es limitada la experiencia terapéutica con clopidogrel + ácido acetilsalicílico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Por lo tanto, DOMBREL<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en esta población.

**Insuficiencia Hepática:** DOMBREL<sup>®</sup> no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada, los cuales pueden tener diátesis hemorrágica. Por lo tanto, DOMBREL<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en esta población.

Debido a un riesgo mayor de sangrado, debe tenerse precaución al administrar concomitantemente DOMBREL<sup>®</sup> con warfarina.

Deben administrarse con precaución los medicamentos que puedan provocar lesiones gastrointestinales (como por ejemplo, ácido acetilsalicílico y AINEs).

Debido a la presencia de ácido acetilsalicílico, se requiere precaución en pacientes con:

- Historia de asma o enfermedades alérgicas debido a que pueden tener un riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad.
- Gota, debido a que dosis bajas de ácido acetilsalicílico incrementan las concentraciones de uratos.
- Existe una posible asociación entre ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye cuando se administra ácido acetilsalicílico a niños. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.

**Gastrointestinal (GI):** DOMBREL<sup>®</sup> debe ser usado con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas gastrointestinales superiores menores ya que éstos pueden deberse a ulceración gástrica y conducir a hemorragia gástrica.

Pueden ocurrir eventos secundarios gastrointestinales incluyendo dolor de estómago, pirosis, náuseas, vómito y sangrado GI. Aun cuando pueden presentarse síntomas menores en el tracto GI superior, tales como la dispepsia, que es frecuente y puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento, el médico debe permanecer alerta ante signos de ulceración y sangrado, aun en ausencia de síntomas GI previos.

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y síntomas de efectos secundarios GI, así como de cuales medidas se deben tomar si los llegan a presentar.

No deben tomar este medicamento los pacientes con afecciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de la glucosa y galactosa.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y usar máquinas:** DOMBREL<sup>®</sup> no tiene influencia (o es insignificante) sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias.

#### VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

**Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a DOMBREL<sup>®</sup> durante el embarazo. DOMBREL<sup>®</sup> no debe ser utilizado en los dos primeros trimestres del embarazo, a menos que la condición clínica de la mujer requiera del tratamiento de clopidogrel en

combinación con ácido acetilsalicílico. Debido a la presencia de ácido acetilsalicílico, DOMBREL® está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

**Lactancia:** Debido a que se sabe que el ácido acetilsalicílico es excretado en la leche humana materna, los estudios en ratas han demostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche, por lo que no debe administrarse DOMBREL® durante la lactancia.

## IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

**Experiencia de estudios clínicos:** Clopidogrel ha sido evaluado en más de 44,000 pacientes incluyendo a más de 30,000 pacientes tratados con clopidogrel más ácido acetilsalicílico, y con más de 12,000 pacientes tratados durante 1 año o más. Los efectos adversos clínicamente importantes que se observaron en los 4 estudios principales, el estudio CAPRIE (un estudio que compara a clopidogrel solo vs. ácido acetilsalicílico) y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan a clopidogrel más ácido acetilsalicílico vs. ácido acetilsalicílico solo), éstos se describen a continuación. En general, la dosis de 75 mg/día de clopidogrel fue similar a la dosis de 325 mg/día de ácido acetilsalicílico 325 en el estudio CAPRIE, independientemente de la edad, género y raza.

El sangrado es la reacción más común reportada tanto en estudios clínicos como en la experiencia postcomercialización, este efecto es reportado con mayor frecuencia durante el primer mes de tratamiento.

**Trastornos hemorrágicos:** En el estudio CAPRIE, en pacientes tratados ya sea con clopidogrel o ácido acetilsalicílico, la incidencia global de cualquier tipo de sangrado fue del 9.3%. La incidencia de casos severos fue de 1.4% con clopidogrel, y de 1.6% con ácido acetilsalicílico. En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de sangrado gastrointestinal ocurrió con una tasa del 2.0% y requirió hospitalización en el 0.7%. En pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico, las tasas correspondientes fueron de 2.7 y 1.1%, respectivamente.

La incidencia de otros sangrados fue más elevada en pacientes que recibieron clopidogrel en comparación con ácido acetilsalicílico (7.3% *versus* 6.5%). Sin embargo, la incidencia de eventos severos fue similar en ambos grupos de tratamiento (0.6% *versus* 0.4%). Los eventos más frecuentemente reportados en ambos grupos de tratamiento, fueron: púrpura/hematomas y epistaxis. Otros eventos reportados con menor frecuencia fueron: hematomas, hematuria y sangrado ocular (principalmente conjuntival).

La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0.4% en pacientes que recibieron clopidogrel y de 0.5% en pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico.

En el estudio CURE, la administración de clopidogrel más ácido acetilsalicílico en comparación con ácido acetilsalicílico solo no estuvo asociada con un incremento estadísticamente significativo en sangrados que ponen en peligro la vida (tasa de eventos del 2.2% vs. 1.8%) o hemorragias fatales (0.2% vs. 0.2%), pero el riesgo de sangrados mayores, menores y otros sangrados fue significativamente más elevado con clopidogrel más ácido acetilsalicílico: sangrados mayores que no amenazan la vida (1.6% clopidogrel más ácido acetilsalicílico vs. 1.0% ácido acetilsalicílico solo), sangrado gastrointestinal primario y en sitios de punción y sangrados menores (5.1% clopidogrel más ácido acetilsalicílico vs. 2.4% ácido acetilsalicílico solo). La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0.1% en ambos grupos.

La tasa de eventos de sangrado mayor con clopidogrel + ácido acetilsalicílico fue dependiente de la dosis de ácido acetilsalicílico (< 100 mg: 2.6%; 100-200 mg: 3.5%; > 200 mg: 4.9%), así como la tasa de eventos de sangrados mayores con ácido acetilsalicílico solo (< 100 mg: 2.0%; 100-200 mg: 2.3%; > 200 mg: 4.0%).

**El riesgo de sangrado (que pone en peligro la vida, mayores, menores y otros) disminuyó durante el curso del estudio:** 0-1 meses [clopidogrel + ácido acetilsalicílico: 599/6,259 (9.6%); ácido acetilsalicílico solo: 413/6,303 (6.6%)], 1-3 meses [clopidogrel + ácido acetilsalicílico: 276/6,123 (4.5%); ácido acetilsalicílico solo: 144/6,168 (2.3%)], 3-6 meses [clopidogrel + ácido acetilsalicílico: 228/6,037 (3.8%); ácido acetilsalicílico solo: 99/6,048 (1.6%)], 6-9 meses [clopidogrel + ácido acetilsalicílico: 162/5,005 (3.2%); ácido acetilsalicílico solo: 74/4,972 (1.5%)], 9-12 meses [clopidogrel + ácido acetilsalicílico: 73/3,841 (1.9%); ácido acetilsalicílico solo: 40/3,844 (1.0%)].

No hubo exceso de sangrados mayores dentro de los 7 días posteriores a la cirugía de revascularización coronaria en pacientes que abandonaron el tratamiento durante más de 5 días previos a la cirugía (4.4% clopidogrel + ácido acetilsalicílico vs. 5.3% ácido acetilsalicílico solo). En pacientes que continuaron con el tratamiento dentro de los 5 días de la cirugía de revascularización coronaria, la tasa de eventos fue del 9.6% con clopidogrel + ácido acetilsalicílico, y 6.3% con placebo + ácido acetilsalicílico.

**Tabla 1. CURE incidencia de complicaciones por sangrado (% pacientes)**

Evento	Clopidogrel (+AAS) <sup>a</sup> (n = 6259)	Placebo (+AAS) <sup>a</sup> (n = 6303)	Valor de p
Sangrado mayor <sup>b</sup>	3.7 <sup>c</sup>	2.7 <sup>d</sup>	0.001
Que amenaza la vida	2.2	1.8	0.13
Fatal	0.2	0.2	
Disminución g/dL hemoglobina	0.9	0.9	
Que requiere cirugía	0.7	0.7	
EVC hemorrágico	0.1	0.1	
Que requiere inotrópicos	0.5	0.5	
Que requiere transfusión (≥ 4 unidades)	1.2	1.0	
Otros sangrados mayores	1.6	1.0	0.005
Inhabilitación significativa	0.4	0.3	
Intraocular con pérdida significativa de visión	0.05	0.03	
Que requiere 2 a 3 unidades de sangre	1.3	0.9	
Sangrado menor	5.1	2.4	< 0.001

<sup>a</sup> Otros tratamientos estándares fueron usados en forma indicada.

<sup>b</sup> Que amenaza la vida y otros sangrados mayores.

<sup>c</sup> Evento mayor de sangrado de clopidogrel + ácido acetilsalicílico fue dosis dependiente sobre ácido acetilsalicílico: < 100 mg = 2.6%; 100-200 mg = 3.5%; > 200 mg = 4.9%.

Eventos mayores de sangrado de clopidogrel + ácido acetilsalicílico por edad: < 65 años = 2.5%, ≥ 65 a < 75 años = 4.1%, ≥ 75 años 5.9%.

<sup>d</sup> Evento mayor de sangrado de placebo + ácido acetilsalicílico fue dosis dependiente sobre ácido acetilsalicílico: < 100 mg = 2.0%; 100-200 mg = 2.3%; > 200 mg = 4.0%.

Eventos mayores de sangrado de clopidogrel + ácido acetilsalicílico por edad: 65 años = 2.1% ≥ 65 años = 3.1%, ≥ 75 años = 3.6%.

**Condujeron a interrupción del medicamento en el estudio.**

En el estudio CLARITY hubo un incremento en el número total de sangrados en el grupo tratado con clopidogrel + ácido acetilsalicílico (17.4%) *versus* el grupo que estaba tomando ácido acetilsalicílico sólo (12.9%). La incidencia de sangrado importante fue similar entre los grupos (1.3% *versus* 1.1% para el grupo que recibió clopidogrel + ácido acetilsalicílico y el



grupo que estaba tomando ácido acetilsalicílico solo, respectivamente). Esto fue consistente a través de los subgrupos de pacientes definidos por las características básicas y tipo de terapia fibrinolítica o heparina. La incidencia de sangrado fatal (0.8% *versus* 0.6% en el grupo tratado con clopidogrel + ácido acetilsalicílico y el grupo que estaba tomando ácido acetilsalicílico solo, respectivamente) y hemorragia intracraneal (0.5% *versus* 0.7% en el grupo tratado con clopidogrel + ácido acetilsalicílico y el grupo que estaba tomando ácido acetilsalicílico solo, respectivamente) fue baja y similar en ambos grupos.

En el estudio COMMIT, la tasa total de sangrado importante no cerebral o sangrado cerebral fue bajo y similar entre ambos grupos como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Número (%) de pacientes con eventos de sangrado en COMMIT**

Tipo de sangrado	Clopidogrel (+AAS) (N = 22961)	Placebo (+AAS) (n = 22891)	Valor de P
Sangrado mayor no cerebral o cerebral	136 (0.6%)	125 (0.5%)	0.59
Mayor no cerebral	82 (0.4%)	73 (0.3%)	0.48
Fatal	36 (0.2%)	37 (0.2%)	0.90
EVC hemorrágico	55 (0.2%)	56 (0.2%)	0.91
Fatal	39 (0.2%)	41 (0.2%)	0.81
Otros sangrados no cerebrales (no mayores)	831 (3.6%)	721 (3.1%)	0.005
Cualquier sangrado no cerebral	896 (3.9%)	777 (3.4%)	0.004

**a** Los sangrados mayores son sangrados cerebrales o no cerebrales que se piensa causaron la muerte o requirieron transfusión.

**b** La tasa relativa de sangrado mayor no cerebral o cerebral fue independiente de la edad. La tasa de eventos para clopidogrel + ácido acetilsalicílico por edad fue: < 60 años = 0.3% ≥ 60 a < 70 años = 0.7%, ≥ 70 años, 0.8%. La tasa de eventos para placebo + ASA por edad fue: < 60 años = 0.4%, ≥ 60 a < 70 años = 0.6%, ≥ 70 años = 0.7%.

En el estudio ACTIVE-A la tasa de sangrado mayor fue más elevada en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo de placebo+ ácido acetilsalicílico (6.7% vs. 4.3%). Los sangrados mayores fueron en mayor medida extracraneales en ambos grupos (5.3% en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico; 3.5% en el grupo de placebo + ácido acetilsalicílico), principalmente sangrados del tracto gastrointestinal. Hubo un exceso de

hemorragia intracraneal en el grupo de clopidogrel + ácido acetilsalicílico comparada con el grupo de placebo+ ácido acetilsalicílico (1.4% vs. 0.8% respectivamente). No existió diferencia estadísticamente significativa en las tasas de sangrado fatal y evento cerebrovascular hemorrágico entre los grupos.

**Tabla 3. Número (%) de pacientes con sangrado en ACTIVE A**

No. (%) con evento				
Sangrado	Clopidogrel + AAS (N = 3772)	Placebo + AAS (N = 3782)	HR (%) (95% IC)	Valor de p
Mayor a, b	251 (6.7)	1624 (4.3)	1.6 (1.3 a 1.9)	< 0.0001
Severo a, b	190 (5.0)	122 (3.2)	1.6 (1.3 a 2.0)	< 0.0001
Fatal	42 (1.1)	27 (0.7)	1.6 (1.0 a 2.5)	0.0680
Hemorragia intracraneal (HIC) a, b	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 a 2.9)	0.0056
Menor	408 (10.8)	175 (4.6)	2.4 (2.0 a 2.9)	< 0.0001
Cualquiera b	1014 (26.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 a 1.8)	< 0.0001

<sup>a</sup> Como fue adjudicado.

<sup>b</sup> Incluye 1 paciente con un EVC isquémico adjudicado a hemorrágico, pero no sangró HIC. Incluye EVC hemorrágico y hematoma subdural.

<sup>c</sup> Eventos mayores de sangrado de clopidogrel + ácido acetilsalicílico por edad: < 65 años = 3.3%, ≥ 65 a < 75 años = 7.1%, ≥ 75 años 8.3%.

Eventos mayores de sangrado solamente para ácido acetilsalicílico solamente por edad fueron: < 65 años = 1.9%, < 65 a < 75 años = 3.9%, ≥ 75 años 6.0%.

**Trastornos hematológicos:** En el estudio CAPRIE, la neutropenia severa (< 0.45 x 10<sup>9</sup>/L) se observó en 4 pacientes (0.04%) los cuales recibieron clopidogrel y en 2 pacientes (0.02%) que recibieron ácido acetilsalicílico. Dos de los 9,599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9,586 pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico tenían cifras de neutrófilos de cero. Con el tratamiento de clopidogrel se presentó un caso de anemia aplásica.

La incidencia de trombocitopenia severa ( $< 80 \times 10^9/L$ ) fue del 0.2% con clopidogrel y del 0.1% con ácido acetilsalicílico. Casos muy raros de conteo de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/L$  han sido reportados.

En los estudios CURE y CLARITY, el número de pacientes con trombocitopenia o neutropenia fue similar en ambos grupos.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes del fármaco registradas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT con una incidencia  $\geq 0.1\%$ , así como todas las reacciones adversas graves y relevantes se enlistan a continuación, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Su frecuencia se define utilizando las siguientes convenciones: comunes ( $> 1/100, < 1/10$ ); no comunes ( $> 1/1,000, < 1/100$ ); raras ( $> 1/10,000, < 1/1,000$ ).

#### **Trastornos del sistema nervioso periférico y central:**

No comunes: cefalea, mareos y parestesia.

Raro: vértigo.

#### **Trastornos del sistema gastrointestinal:**

Común: dispepsia, dolor abdominal, diarrea.

No común: náuseas, gastritis, flatulencia, constipación, vómito, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

#### **Trastornos plaquetarios, de sangrado, de coagulación:**

No común: prolongación en el tiempo de sangrado y disminución de las cifras plaquetarias.

#### **Trastornos de la piel y anexos:**

No común: exantema y prurito.

#### **Trastornos en leucocitos y sistema reticuloendotelial:**

No común: leucopenia, disminución de las cifras de neutrófilos y eosinofilia.

**Experiencia post-comercialización:** Además de la experiencia del estudio clínico con clopidogrel ya sea solo o en combinación con ácido acetilsalicílico, la siguiente es una lista de las reacciones adversas reportadas con clopidogrel o ácido acetilsalicílico.

**Clopidogrel:** Además de la experiencia en los estudios clínicos se han reportado espontáneamente las siguientes reacciones adversas. Para clopidogrel dentro de cada sistema

de órganos (Clasificación de MedDRA) las reacciones adversas se encuentran clasificadas bajo el encabezado de frecuencia. "Muy raro" corresponde a  $< 1/10,000$ . Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Todos los reportes espontáneos con clopidogrel han sido registrados con una frecuencia muy rara. No está disponible la tasa de incidencia para ácido acetilsalicílico.

#### **Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático:**

- Muy raros: casos serios de sangrado, principalmente cutáneos, músculo-esqueléticos, oculares (conjuntiva!, ocular, retinal) y sangrados del tracto respiratorio, epistaxis, hematuria y hemorragia de herida operatoria; casos de sangrado con desenlace fatal (especialmente intracraneal, gastrointestinal y hemorragia retroperitoneal).

- Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica/pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

#### **Trastornos del sistema inmune:**

- Muy raros: reacciones anafilactoides enfermedad del suero.

#### **Trastornos psiquiátricos:**

- Muy raros: confusión, alucinaciones.

#### **Trastornos del sistema nervioso:**

- Muy raros: trastornos del sentido del gusto.

#### **Trastornos vasculares:**

- Muy raros: vasculitis, hipotensión.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:**

- Muy raros: broncoespasmo, neumonitis intersticial.

#### **Trastornos gastrointestinales:**

- Muy raros: pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerativa o linfocítica), estomatitis.

#### **Trastornos hepatobiliares:**

- Muy raros: insuficiencia hepática aguda, hepatitis.

#### **Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:**

– Muy raros: *rash* maculopapular o eritematoso, angioedema, urticaria, prurito, dermatitis bulosa (eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), eczema y liquen plano.

**Trastornos músculo-esqueléticos, de tejido conectivo y óseo:**

– Muy raros: artralgia, artritis, mialgia.

**Trastornos renales y urinarios:**

– Muy raro: glomerulopatía.

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:**

– Muy raro: fiebre.

**Trastornos en estudios de investigación:**

- Muy raros: pruebas de función hepática anormales, incremento de la creatinina en sangre.

**Ácido Acetilsalicílico:** Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en información publicada para ácido acetilsalicílico; la frecuencia es desconocida:

**Trastornos del sistema inmune:** *Shock* anafiláctico, empeoramiento de los síntomas alérgicos de la alergia a los alimentos.

**Trastornos del sistema nervioso:** Hemorragia intracraneal.

**Trastornos del metabolismo y nutricionales:** Hipoglucemia, gota.

**Trastornos del oído y del laberinto:** Pérdida de la audición o *tinnitus*.

**Trastornos gastrointestinales:** Úlcera/perforaciones gastroduodenales, síntomas gastrointestinales superiores como gastralgia.

**Trastornos hepatobiliares:** Elevación de enzimas hepáticas, lesión hepática, principalmente de tipo hepatocelular.

**Trastornos urinarios y renales:** Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico, o bajo tratamiento concomitante con diuréticos).

**X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

**Trombolíticos:** La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparinas fue evaluada en los pacientes con infarto agudo del miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar al observado cuando los agentes trombolíticos y la heparina fueron administrados concomitantemente con ácido acetilsalicílico (véase Reacciones secundarias y adversas). La seguridad de la administración concomitante de DOMBREL<sup>®</sup> con otros agentes trombolíticos no ha sido establecida formalmente y deberá realizarse con precaución (véase Precauciones generales).

**Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa:** Es posible una interacción farmacodinámica entre COPLA VIX<sup>®</sup> e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la administración concomitante debe hacerse con precaución.

**Anticoagulantes inyectables:** En un estudio clínico realizado en personas sanas, clopidogrel no requirió de una modificación en la dosis de heparina ni alteró el efecto de la heparina sobre la coagulación. La administración concomitante de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel.

Es posible una interacción farmacodinámica entre DOMBREL<sup>®</sup> y la heparina, conduciendo a un incremento en el riesgo de sangrado. Por lo tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaución (Véase Precauciones generales).

**Anticoagulantes orales:** No se recomienda la administración concomitante de DOMBREL<sup>®</sup> con warfarina debido ya que puede incrementar la intensidad del sangrado (Véase Precauciones generales).

**Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó el sangrado gastrointestinal oculto. Por lo anterior, no se recomienda el uso concomitante de los AINEs, incluyendo los inhibidores de la COX-2 (véase Precauciones generales).

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando son administrados concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y la incertidumbre con respecto a su extrapolación a los datos *ex vivo* en la situación clínica, implica que no existan conclusiones firmes para el uso regular de ibuprofeno y ningún efecto clínicamente relevante es considerado por el uso ocasional de ibuprofeno.

**Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel:** Con el clopidogrel se transforma a su metabolito activo parcialmente por el CYP2C19, se esperaría que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima dé como resultado una disminución de los niveles del metabolito activo de clopidogrel, y una reducción de su eficacia clínica. No debe recomendarse el uso concomitante de fármacos que inhiben al CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol). Si un inhibidor de la bomba de protones va a ser utilizado con clopidogrel, considerar el uso de uno con menor inhibición del CYP2C19, tal como pantoprazol.

Se han realizado varios estudios clínicos con clopidogrel y otros medicamentos concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se administró concomitantemente con atenolol, nifedipino o ambos, atenolol y nifedipino. Asimismo, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no fue influenciada significativamente por la administración concomitante de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no fue modificada por la administración concomitante de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron la extensión de la absorción de clopidogrel.

Los resultados de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que el metabolito del ácido carboxílico de clopidogrel podría inhibir la actividad del citocromo P450C9. Sin embargo, *in vivo* clopidogrel no modifica la farmacocinética de S-warfarina (típico sustrato de CYP2C9).

De acuerdo con lo anterior es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de fármacos como fenitoína y tolbutamida, y de los AINEs que son metabolizados por el citocromo P450C9. Datos del estudio CAPRIE indican que la fenitoína y tolbutamida se pueden administrar en forma segura con clopidogrel.

**Otros tratamientos concomitantes con ácido acetilsalicílico:** Se han reportado interacciones con los siguientes medicamentos administrados concomitantemente con ácido acetilsalicílico.

**Uricosúricos:** Se requiere precaución debido a que el ácido acetilsalicílico puede inhibir el efecto de los uricosúricos a través de eliminación competitiva del ácido úrico.

**Metotrexato:** Debido a la presencia de ácido acetilsalicílico, el metotrexato utilizado en dosis más elevadas de 20 mg/semana, deberá utilizarse con precaución con DOMBREL®, ya que puede inhibir la depuración renal del metotrexato y dar lugar a toxicidad en la médula ósea.

También se han reportado interacciones con los siguientes medicamentos al ser administradas dosis elevadas (antiinflamatorias) de ácido acetilsalicílico: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), acetazolamida, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), beta-bloqueadores, diuréticos e hipoglucemiantes orales. Sin embargo, los 30,000 pacientes que ingresaron a los estudios clínicos con clopidogrel + ácido acetilsalicílico con dosis de mantenimiento menores o iguales a 325 mg, recibieron una gran variedad de medicamentos concomitantes incluyendo diuréticos, beta-bloqueadores, inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos, terapia de reemplazo hormonal y antagonistas de la GPIIb/IIIa, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Además de la información sobre la interacción medicamentosa específica descrita anteriormente, no se han realizado estudios de interacción con DOMBREL<sup>®</sup> y algunos medicamentos administrados comúnmente en los pacientes con enfermedad aterotrombótica.

#### **XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:**

Hasta la fecha, no ha habido ningún informe de alteración en las pruebas de laboratorio cuando se administra clopidogrel, con excepción de lo mencionado en Reacciones secundarias y adversas.

#### **XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

**Clopidogrel:** Durante los estudios no clínicos realizados en la rata y el mono, los efectos más frecuentemente observados consistieron en cambios en el hígado. Éstos se presentaron con dosis que representan por lo menos 25 veces la exposición observada en los humanos que estaban recibiendo dosis clínicas de 75 mg/día y, que resultaron como consecuencia del efecto sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras. No se observó ningún efecto sobre las enzimas hepáticas metabolizadoras en las personas que estaban recibiendo clopidogrel en dosis terapéuticas.

En dosis muy elevadas, también se reportó una pobre tolerabilidad gástrica (gastritis, erosiones gástricas y/o vómito) de clopidogrel en la rata y el mandril.

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos cuando clopidogrel se administró durante 78 semanas a los ratones y 104 semanas a las ratas, cuando se administró en dosis de hasta 77



mg/kg por día (representando por lo menos 25 veces la exposición observada en personas que estaban recibiendo la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido evaluado en una variedad de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y no mostró actividad genotóxica.

Se encontró que clopidogrel no tenía ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho y hembra, y no fue teratogénico ni en las ratas ni en los conejos. Cuando se administró a ratas lactantes, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Los estudios de farmacocinética específicos realizados con clopidogrel radiomarcado han demostrado que el compuesto original o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no puede excluirse un efecto directo (toxicidad ligera) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

**Ácido acetilsalicílico:** Los estudios con dosis única han demostrado que la toxicidad por vía oral de ácido acetilsalicílico es baja. Los estudios de toxicidad con dosis repetidas han demostrado que niveles hasta de 200 mg/kg/día son bien tolerados en las ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a una elevada sensibilidad de los caninos a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han realizado estudios de genotoxicidad o clastogenicidad con ácido acetilsalicílico. Aun cuando no se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con ácido acetilsalicílico, se ha demostrado que no es un promotor tumoral.

Los datos de toxicidad reproductiva muestran que el ácido acetilsalicílico es teratogénico en varios animales de laboratorio.

### XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

**Adultos y ancianos:** DOMBREL<sup>®</sup> deberá administrarse en dosis única diaria de 75 mg/100 mg. DOMBREL<sup>®</sup> se utiliza después de una dosis de carga inicial de clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico. Se puede administrar con o sin alimentos:

- **En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del segmento ST):** La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los resultados de los estudios clínicos apoyan el uso hasta por 12 meses, y el beneficio máximo fue observado a los 3 meses.
- **En los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST:** El tratamiento deberá iniciarse tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas y deberá continuarse durante por los menos cuatro semanas. El beneficio de la combinación de

clopidogrel + ácido acetilsalicílico después de cuatro semanas no ha sido estudiado en este escenario. Para los pacientes mayores de 75 años de edad, el tratamiento debe iniciarse sin una dosis de carga de clopidogrel.

- **Colocación de la endoprótesis coronaria (stent):** DOMBREL<sup>®</sup> está indicado como tratamiento adyuvante para la prevención de trombosis subaguda posterior, después de la colocación del stent: la dosis recomendada de DOMBREL<sup>®</sup> es de una tableta una vez al día.

**Farmacogenética:** El estado de metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia con una disminución en la respuesta a clopidogrel. Aún no se ha determinado el esquema de dosis óptima para los metabolizadores pobres (véase Farmacocinética, Farmacogenética).

**Poblaciones especiales:**

**Niños:** No existe experiencia en niños. DOMBREL<sup>®</sup> no está indicado para utilizarse en niños o adolescentes.

**Insuficiencia hepática:** La experiencia terapéutica es limitada en los pacientes con enfermedad hepática moderada, los cuales pueden tener diátesis hemorrágica (véase Precauciones generales). DOMBREL<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase Contraindicaciones).

**Insuficiencia renal:** La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (véase Precauciones generales). DOMBREL<sup>®</sup> no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal severa (véase Contraindicaciones).

**Efecto de los alimentos:** DOMBREL<sup>®</sup> se puede administrar con o sin alimentos.

**XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No existe información concerniente a la sobredosis con DOMBREL<sup>®</sup>.

**Signos y síntomas:**

**Clopidogrel:** La sobredosis posterior a la administración puede conducir a una prolongación en el tiempo de sangrado y a las subsecuentes complicaciones. Si se observan sangrados deberá tomarse en consideración la terapia apropiada.

No se ha encontrado un antídoto para la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una rápida corrección del tiempo de sangrado prolongado, la transfusión plaquetaria puede revertir los efectos de clopidogrel.

**Ácido acetilsalicílico:** La sobredosis se manifiesta por medio de los siguientes síntomas:

- **Sobredosis moderada:** Zumbidos en los oídos, sensación de reducción en la audición, cefaleas, vértigo, confusión y síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y dolor gástrico).
- **Sobredosis severa:** Fiebre, hiperventilación, cetosis, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, coma, colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria, hipoglucemia severa.

**Manejo:**

**Clopidogrel:** Un tratamiento adecuado debe seguirse si se observa una hemorragia.

**Ácido acetilsalicílico:** Si se ha ingerido una dosis tóxica, la admisión al hospital es necesaria. Con una intoxicación moderada se puede intentar inducir el vómito; si esto falla, el lavado gástrico está indicado. Se administran: carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio. Alcalinización de la orina (250 mmol de bicarbonato de sodio durante 3 horas), mientras que el control de la pH de la orina se indica.

La hemodiálisis es el tratamiento preferido para una intoxicación grave. Tratar otros síntomas de intoxicación de manera sintomática.

## XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES:

Caja de cartón con 14 ó 28 tabletas de 75mg/100mg

## XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C

**XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento contiene ácido acetilsalicílico, se requiere precaución en pacientes con asma o enfermedades alérgicas que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

No se use en sangrado patológico activo (úlceras pépticas y hemorragia intracraneal).

No se use en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos:

[farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [safety.mexico@tevamexico.com](mailto:safety.mexico@tevamexico.com)

**XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:**

Hecho en Malta por:

**Actavis Ltd.**

BLB015-016, Bulebel Industrial Estate,  
Zejtun ZTN3000, Malta

Para:

**Lemery S.A. de C.V.**

Av. Santa Ana No. 65,  
Col. Parque Industrial Lerma, C.P.52000,  
Lerma de Villada, México, México

**XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA**

Reg. No. 115M2019 SSA IV