

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato)  
Excipientes: cada comprimido contiene 3 mg de lactosa y 3,3 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

De color rosa, redondo, biconvexo, con el número «75» grabado en una de las caras y el número «1171» en la otra cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Para mayor información ver sección 5.1.

### **4.2 Posología y forma de administración**

- Adultos y pacientes de edad avanzada

Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg con o sin alimentos.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido

formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1)

- **Farmacogenética**  
La clasificación como metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores pobres (ver sección 5.2).
- **Pacientes pediátricos**  
Aún no ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes.
- **Insuficiencia renal**  
La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).
- **Insuficiencia hepática**  
La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4).

#### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los

pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis.

Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo.

Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal (ver sección 5.2).

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes (ver sección 4.2).

Clopidogrel BMS contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Anticoagulantes orales:* no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4).

*Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:* clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes con riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, cirugía o bien derivado de otras patologías y en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

*Ácido acetilsalicílico (AAS):* 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 un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año (ver sección. 5.1).

*Heparina:* en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió la modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

*Trombolíticos:* la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8).

*AINEs:* en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

*Otros tratamientos concomitantes:* Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. El uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (ver sección 4.4 y 5.2).

Entre los fármacos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

*Inhibidores de la Bomba de Protones:*

Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Aparte de las interacciones específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, betabloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel BMS.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo o raza. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos ensayos clínicos así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

En el estudio CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS, la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de 1,4% para clopidogrel y 1,6% para AAS.

En el estudio CURE, la incidencia de hemorragias graves para clopidogrel + AAS fue dependiente de la dosis de AAS (<100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; >200 mg: 4,9%) al igual que en el caso de administración de placebo + AAS (<100 mg: 2,0%; 100-200mg: 2,3%; >200 mg: 4,0%). El riesgo de hemorragia (con riesgo para la vida, mayor, menor, otra) disminuyó a medida que avanzó el ensayo: 0-1 mes (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 meses (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2%; placebo: 1,5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). No se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel + AAS, y del 6,3% para placebo + AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel + AAS (17,4%) vs. grupo placebo + AAS (12,9%). La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% versus 0,5% en los grupos clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides

Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupción



				eritematoso, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC: B01AC/04.

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosinodifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a esta unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas u objeto de inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

La administración de dosis repetidas de clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 80.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente a AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

*Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida.*

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos en comparación con AAS (variable principal combinada de IAM, ictus isquémico y muerte vascular). En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos con clopidogrel y 1.020 con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4];  $p = 0,045$ ), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales en los que se evita la aparición de un nuevo evento isquémico. El análisis de la mortalidad total como variable secundaria no mostró ninguna diferencia significativa entre clopidogrel (5,8%) y AAS (6,0%).

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio parecía superior (alcanzando significación estadística con una  $p = 0,003$ ) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquéllos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto a AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3%; IC: - 5,7 a 18,7 [ $p=0,258$ ]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR = - 4,0%; IC: - 22,5 a 11,7 [ $p=0,639$ ]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes  $\leq 75$  años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

*Síndrome coronario agudo*

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevados o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes

fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) o placebo (N = 6.303), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 20% (IC 95% de 10-28%;  $p = 0,00009$ ) para el grupo tratado con clopidogrel (RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 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 del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

La utilización de clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR = 43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%,  $p = 0,0005$ ) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo tratado con clopidogrel y 363 (5,8%) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se mantuvo. Asimismo, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

Los beneficios observados con clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares tanto a nivel agudo como a largo plazo (heparina/HBPM, inhibidores GPIIb/IIIa, fármacos hipolipemiantes, betabloqueantes e IECAs). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados: CLARITY y COMMIT.

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día,  $n=1.752$ ) o placebo ( $n=1.739$ ), ambos en combinación

con AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes  $\geq$  65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

El 15,0% de los pacientes en el grupo de clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron la variable principal lo que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo los de edad y raza, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM confirmado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día,  $n=22.961$ ) o placebo ( $n=22.891$ ), en combinación con AAS (162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes  $\geq$  60 años (26%  $\geq$  70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ( $p=0,029$ ), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ( $p=0,002$ ) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de clopidogrel inalterados (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

### *Distribución*

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

### *Metabolismo*

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clorpidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une

rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

#### Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con  $^{14}\text{C}$  en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

#### Farmacogenética

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan clopidogrel. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

#### **Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19**

	<b><u>Blancos (n=1356)</u></b>	<b><u>Negros (n=966)</u></b>	<b><u>Chinos (n=573)</u></b>
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	<u>74</u>	<u>66</u>	<u>38</u>
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	<u>26</u>	<u>29</u>	<u>50</u>
Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>14</u>

Hasta la fecha el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores pobres e intermedios disminuye  $C_{max}$  y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de una dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y pobre combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observó sólo en los metabolizadores pobres.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Puede haber variables genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito de clopidogrel.

### Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

#### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 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 hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

#### *Raza*

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 pobres e intermedios varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que conducían a un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis empleada en humanos de 75 mg/día y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicos hepáticos. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicos hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y que no posee efecto teratógeno en la rata ni en el conejo. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radiactivamente, han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### *Núcleo:*

Manitol (E421)  
Macrogol 6.000  
Celulosa microcristalina  
Aceite de ricino hidrogenado  
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida

### *Recubrimiento:*

Hipromelosa (E464)  
Lactosa  
Triacetina (E1518)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro rojo (E172)

### *Barniz:*

Cera carnauba

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C cuando se presenta en blísters PVC/PVDC/aluminio.  
Cuando se presenta en cualquier blíster de aluminio, este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio en estuches de cartón con 7, 14, 28, 30, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película

Blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio, perforados unidosis en estuches de cartón con 50 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
United Kingdom

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/464/001– Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/002– Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/003– Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/004– Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/005– Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/006– Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/007– Estuches de cartón de 5x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/008– Estuches de cartón de 5x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/009– Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/010– Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/011– Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/012– Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/013– Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/014– Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/08/464/018– Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PVDC/Aluminio.

EU/1/08/464/019– Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 de julio de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato).  
Excipientes: cada comprimido contiene 12 mg de lactosa y 13,2 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

De color rosa, oblongo, el número «300» aparece grabado en una cara y el número «1332» en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel está indicado en adultos en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en:

- Pacientes que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.
- Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Para mayor información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

- Adultos y ancianos

Este comprimido de 300 mg de clopidogrel está indicado como dosis de carga en pacientes que presentan síndrome coronario agudo:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años, el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1).

Como dosis de mantenimiento, clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg con o sin alimentos. Para esta dosis, se encuentran disponibles comprimidos de 75 mg.

- Farmacogenética  
La clasificación como metabolizador pobre del CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores pobres (ver sección 5.2).
- Pacientes pediátricos  
Aún no ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes.
- Insuficiencia renal  
La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática  
La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4).

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido al riesgo de hemorragia y de reacciones adversas hematológicas, en el caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas clínicos que sugieran hemorragia, se debe valorar la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al igual que ocurre con otros medicamentos antiagregantes, clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien derivado de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos los inhibidores de la COX-2. Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel

prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinación con AAS), y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) tras la administración de clopidogrel, en ocasiones tras una exposición corta. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal y fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluida la necesidad de plasmaféresis.

Debido a la falta de datos, no se recomienda la administración de clopidogrel durante los 7 días posteriores a sufrir un infarto cerebral isquémico agudo..

Farmacogenética: En base a la literatura, los pacientes con función del CYP2C19 genéticamente disminuida tienen una exposición sistémica menor al metabolito activo de clopidogrel y disminuida la respuesta antiagregante, y generalmente presentan un mayor índice de eventos cardiovasculares después de un infarto de miocardio que los pacientes con función del CYP2C19 normal (ver sección 5.2).

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. Debe evitarse el uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2). Aunque la evidencia de la inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, los estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).

La experiencia también es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas. Por tanto, clopidogrel se debe administrar con precaución a estos pacientes (ver sección 4.2).

Clopidogrel BMS contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Anticoagulantes orales:* no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4).

*Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:* clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes con riesgo elevado de hemorragia debido a traumatismo, cirugía o bien derivado de otras patologías y en

pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

*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 un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año (ver sección 5.1).

*Heparina:* en un ensayo clínico realizado en individuos sanos, la administración de clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de ésta sobre la coagulación. La administración conjunta de heparina no tuvo ningún efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

*Trombolíticos:* la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8).

*AINEs:* en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno produjo un aumento de presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

*Otros tratamientos concomitantes:* Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de fármacos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y a una disminución de su eficacia clínica. El uso concomitante de fármacos que inhiben el CYP2C19 debe evitarse (ver sección 4.4 y 5.2).

Entre los fármacos que inhiben el CYP2C19 se incluyen omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloranfenicol.

*Inhibidores de la Bomba de Protones:*

Aunque la evidencia de inhibición del CYP2C19 varía dentro de la familia de Inhibidores de la Bomba de Protones, estudios sugieren una interacción entre clopidogrel y posiblemente todos los miembros de esta familia. Por lo tanto el uso concomitante de Inhibidores de la Bomba de Protones debe evitarse a menos que sea absolutamente necesario. No existe evidencia de que otros fármacos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y

atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, cimetidina o estrógenos.

Tras la administración conjunta con clopidogrel no se observaron cambios en la farmacocinética de digoxina o teofilina. Los antiácidos no modificaron la absorción de clopidogrel.

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Aparte de las interacciones específicas anteriormente descritas, no se han realizado estudios de interacción entre clopidogrel y otros medicamentos frecuentemente administrados a pacientes con enfermedades aterotrombóticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel recibieron diversos medicamentos de forma concomitante, incluidos diuréticos, beta-bloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, fármacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel BMS.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes que han participado en ensayos clínicos: de ellos más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY y COMMIT se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable a AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE independientemente de la edad, sexo o raza. Además de la experiencia obtenida de los ensayos clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos ensayos clínicos así como durante la experiencia post-comercialización en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

En el estudio CAPRIE, en pacientes tratados con clopidogrel o con AAS la incidencia general de cualquier tipo de hemorragia fue de un 9,3%. La incidencia de casos graves fue de 1,4% para clopidogrel y de 1,6% para AAS.

En el estudio CURE, la incidencia de hemorragias graves para clopidogrel + AAS fue dependiente de la dosis de AAS (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), al igual que en el caso de administración de placebo + AAS (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%). El riesgo de hemorragia (con riesgo para la vida, mayor, menor, otra) disminuyó a medida que avanzó el ensayo 0-1 mes (clopidogrel: 9,6%; placebo: 6,6%), 1-3 meses (clopidogrel: 4,5%; placebo: 2,3%), 3-6 meses (clopidogrel: 3,8%; placebo: 1,6%), 6-9 meses (clopidogrel: 3,2% placebo 1,5%), 9-12 meses (clopidogrel: 1,9%; placebo: 1,0%). No se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel + AAS en los 7 días posteriores a una cirugía de bypass aorto-coronario, en pacientes que interrumpieron el tratamiento más de 5 días antes de la cirugía (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 días previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de esta reacción adversa fue del 9,6% para clopidogrel + AAS y del 6,3% para placebo + AAS.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel + AAS (17,4%) vs. grupo placebo + AAS (12,9%). La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos (1,3 % versus 1,1% en los grupos, clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente). Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos (0,6% versus 0,5% en los grupos, clopidogrel + AAS y placebo + AAS, respectivamente).

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes: (> 1/100, <1/10); poco frecuentes: (>1/1.000, <1/100); raros: (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raros: (< 1/10.000) Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.	Neutropenia incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección. 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia.
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides,

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del Sistema Nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos con desenlace fatal), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Casos graves de hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retinal)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos vasculares:	Hematoma,			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Epistaxis.			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar) broncoespasmo, pneumonitis intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal.	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.
Trastornos hepatobiliares:				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupción eritematosa, urticaria, eccema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia.
Trastornos renales y urinarios		Hematuria.		Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Sangrado en el lugar de la inyección			Fiebre
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

#### 4.9 Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragias, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado.

No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas



Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC: B01AC-04.

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosinodifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a esta unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas u objeto de inhibición por otros fármacos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

La administración de dosis repetidas de clopidogrel 75 mg/día produce, desde el primer día, una inhibición considerable de la agregación plaquetaria inducida por ADP; ésta aumenta progresivamente y alcanza el estado estacionario entre el día 3 y el día 7. En el estado estacionario, el nivel medio de inhibición observado con una dosis de 75 mg/día está entre el 40% y 60%. En general, la agregación plaquetaria y el tiempo de sangría vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 80.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente a AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel frente a placebo. En todos ellos ambos medicamentos se administraban en combinación con AAS y otros tratamientos estándar.

*Infarto agudo de miocardio reciente (IAM), ictus reciente o enfermedad arterial periférica establecida.*

El ensayo CAPRIE incluyó 19.185 pacientes con aterotrombosis, manifestada por IAM reciente (< 35 días), ictus isquémico (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día, y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

Clopidogrel redujo significativamente la incidencia de nuevos eventos isquémicos en comparación con AAS (variable principal combinada de IAM, ictus y muerte vascular). En el análisis por intención de tratar, se observaron 939 eventos con clopidogrel y 1.020 con AAS (reducción del riesgo relativo (RRR) 8,7% [IC 95%: 0,2 a 16,4]; p = 0,045), que corresponde, por cada 1.000 pacientes tratados durante 2 años, a 10 [IC: 0 a 20] pacientes adicionales en los que se evita la aparición de un nuevo evento isquémico. El análisis de la mortalidad total como variable secundario mostró ninguna diferencia significativa entre clopidogrel (5,8%) y AAS (6,0%).

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio fue superior (alcanzando significación estadística con p = 0,003) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquellos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto al AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3%; IC: - 5,7 a 18,7 [p=0,258]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR = - 4,0%; IC: - 22,5 a 11,7

[ $p=0,639$ ]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes  $\leq 75$  años. Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

### *Síndrome coronario agudo*

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día  $N = 6.259$ ) o placebo ( $N = 6.303$ ), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3%) en el grupo tratado con clopidogrel y 719 (11,4%) en el grupo tratado con placebo, una RRR del 20% (IC 95% de 10-28%;  $p = 0,00009$ ) para el grupo tratado con clopidogrel (RRR del 17% cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29% cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y un 10% cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 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 del ensayo 0-1, 1-3, 3-6, 6-9, 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

La utilización de clopidogrel en el ensayo CURE se asoció a una disminución de la necesidad de tratamiento trombolítico (RRR = 43,3%; IC: 24,3%; 57,5%) y de inhibidores del GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%; 28,3%).

El número de pacientes que experimentó la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria) fue de 1.035 (16,5%) en el grupo tratado con clopidogrel y de 1.187 (18,8%) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%,  $p = 0,0005$ ) para el grupo tratado con clopidogrel. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo tratado con clopidogrel y 363 (5,8%) en el grupo tratado con placebo]. No se observó ningún efecto sobre la tasa de rehospitalización por angina inestable.

Los resultados obtenidos en poblaciones con distintas características (ej.: angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q, niveles de riesgo bajos y altos, diabetes, necesidad de revascularización, edad, sexo, etc.) fueron consistentes con los resultados del análisis principal. En particular, en un análisis post-hoc realizado en 2.172 pacientes (17% del total de la población del CURE) sometidos a la colocación de un stent (Stent-CURE), los datos demostraron que clopidogrel comparado con placebo, conseguía una RRR significativa de 26,2% a favor de clopidogrel para la covariable principal (muerte CV, IAM, ictus) y también una RRR significativa de 23,9% para la segunda covariable principal (muerte CV, IAM, ictus o isquemia refractaria). Además, el perfil de seguridad de clopidogrel en este subgrupo de pacientes se

mantuvo. Asimismo los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales de los ensayos.

Los beneficios observados con clopidogrel fueron independientes de otros tratamientos cardiovasculares tanto a nivel agudo como a largo plazo (heparina/HBPM, inhibidores GPIIb/IIIa, fármacos hipolipemiantes, betabloqueantes e IECAs). La eficacia de clopidogrel se observó independientemente de la dosis de AAS utilizada (75-325 mg una vez al día).

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de clopidogrel, en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados: CLARITY y COMMIT.

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, n=1.752) o placebo (n=1.739), ambos en combinación con AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes se siguieron durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes  $\geq$  65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

El 15,0% de los pacientes en el grupo de clopidogrel y el 21,7% en el grupo placebo alcanzaron la variable principal que representa una reducción absoluta del 6,7% y una reducción de la probabilidad del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de la arteria relacionada con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo los de edad y raza, localización del infarto y tipo de fibrinolítico o heparina utilizados.

El ensayo COMMIT de diseño factorial 2 x 2 incluyó 45.852 pacientes que presentaron en el plazo de 24 horas el comienzo de los síntomas, un posible IAM sustentado por alteraciones del ECG (elevación ST, depresión ST o bloqueo de la rama izquierda). Los pacientes recibieron clopidogrel (75 mg/día, n=22.961) o placebo (n=22.891), en combinación con AAS (162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes  $\geq$  60 años (26%  $\geq$  70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ( $p=0,029$ ), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ( $p=0,002$ ) que representan una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, raza, con y sin fibrinolítico, y se observó antes de 24 horas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los niveles de los picos plasmáticos medios de clopidogrel inalterados (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis oral de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos después de la dosis. La absorción es al menos del 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

### Distribución

Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitro*, la unión es no saturable para un amplio rango de concentraciones.

### Metabolismo

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por esterasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples citocromos P450. Clopidogrel primero se metaboliza en un metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. Posteriormente el metabolismo del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel da lugar a la formación de un metabolito activo, un tiol derivado del clopidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

### Eliminación

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con  $^{14}\text{C}$  en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

### Farmacogenética

Varias enzimas polimórficas del CYP450 activan clopidogrel. CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19. El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan el 85% de la función reducida de los alelos en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con el metabolismo reducido son CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8 pero estos son menos frecuentes en la población general. Las frecuencias publicadas para los fenotipos y genotipos del CYP2C19 común se enumeran en la siguiente tabla.

#### **Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19**

	<b>Blancos (n=1356)</b>	<b>Negros (n=966)</b>	<b>Chinos (n=573)</b>
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	<u>74</u>	<u>66</u>	<u>38</u>
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	<u>26</u>	<u>29</u>	<u>50</u>
Metabolismo pobre: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>14</u>

Hasta la fecha el impacto del genotipo CYP2C19 sobre la farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel ha sido evaluado en 227 sujetos de 7 estudios notificados. El metabolismo reducido del CYP2C19 en metabolizadores pobres e intermedios disminuye  $C_{\max}$  y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de una dosis de mantenimiento de 75 mg. La menor exposición al metabolito activo da lugar a una menor inhibición plaquetaria o una mayor reactividad plaquetaria residual. Hasta la fecha las respuestas antiagregantes disminuidas a clopidogrel han sido descritas para metabolizadores intermedios y pobres en 21 estudios realizados en 4.520 sujetos. La diferencia relativa en la respuesta antiagregante entre los grupos de genotipos varía en los estudios dependiendo del método utilizado para evaluar la respuesta pero normalmente es mayor del 30%.

La asociación del genotipo CYP2C19 y los resultados del tratamiento con clopidogrel se evaluaron en 2 análisis de ensayos clínicos post hoc (subestudios del CLARITY [n=465] y del TRITON-TIMI 38 [n=1.477]) y 5 estudios de cohorte (n total=6.489). En el CLARITY y uno de los estudios cohorte (n=765; Trenk), la tasa de eventos cardiovasculares no difieren significativamente en función del genotipo. En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte (n=3.516; Collet, Sibbing, Giusti), los pacientes con estatus de metabolizador disminuido (intermedio y pobre combinados) tuvo una tasa mayor de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio e ictus) o trombosis del stent que los metabolizadores extensivos. En el quinto estudio de cohorte (n=2.200; Simon), la tasa de incremento de eventos se observó sólo en los metabolizadores pobres.

Los análisis farmacogenéticos pueden identificar genotipos asociados con la variabilidad de la actividad del CYP2C19.

Puede haber variables genéticas de otras enzimas CYP450 con efectos sobre la capacidad de formar el metabolito de clopidogrel.

#### Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

##### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 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 hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

##### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

##### *Raza*

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 pobres e intermedios varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo de este CYP sobre la respuesta clínica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Durante los estudios no clínicos realizados en ratas y monos babuinos, los efectos observados con mayor frecuencia fueron los cambios a nivel hepático. Estos hallazgos se observaron para dosis que conducían a un nivel de exposición 25 veces superior al observado para la dosis empleada en humanos de 75 mg/día y fueron consecuencia de un efecto sobre enzimas metabólicos hepáticos. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicos hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.

Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas machos y hembras y que no posee efecto teratógeno en la rata ni en el conejo. Cuando se administró a ratas en período de lactancia, clopidogrel causó un ligero retraso en el desarrollo de las crías. Estudios farmacocinéticos específicos llevados a cabo con clopidogrel marcado radiactivamente, han mostrado que clopidogrel o sus metabolitos son excretados en la leche. Consecuentemente, no se puede excluir un efecto directo (ligera toxicidad) o un efecto indirecto (baja palatabilidad).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo:*

Manitol (E421)

Macrogol 6.000

Celulosa microcristalina

Aceite de ricino hidrogenado

Hidroxipropilcelulosa poco sustituida

*Recubrimiento:*

Hipromelosa (E464)

Lactosa

Triacetina (E1518)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

*Barniz:*

Cera carnauba

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio perforados unidos en envases de cartón conteniendo 4 x 1, 30 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
United Kingdom

#### **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/464/015– Envases de 4 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis.  
EU/1/08/464/016– Envases de 30 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis.  
EU/1/08/464/017– Envases de 100 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio perforados unidosis.

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 de julio de 2008

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**ANEXO II**

- A. TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**



**A. TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

- Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Francia

Sanofi Winthrop Industrie  
6, Boulevard de l'Europe  
F-21800 Quétigny  
Francia

Sanofi Synthelabo Limited  
Edgefield Avenue  
Fawdon  
Newcastle upon Tyne NE3 3TT - UK  
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

- Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película

Sanofi Winthrop Industrie  
1, Rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc cedex  
Francia

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede

- **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 2.0 de fecha 25 de septiembre de 2007 incluida en el módulo 1.8.1. de la

solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### ENVASE EXTERIOR

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película clopidogrel

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: aceite de ricino hidrogenado y lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50x1 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
7 comprimidos recubiertos con película

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### 7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30°C (para los blísters PVC/PVDC/aluminio)

 no requiere condiciones especiales de conservación (para cualquier blíster de aluminio)**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/464/001 14 comprimidos  
EU/1/08/464/002 14 comprimidos  
EU/1/08/464/003 28 comprimidos  
EU/1/08/464/004 28 comprimidos  
EU/1/08/464/005 30 comprimidos  
EU/1/08/464/006 30 comprimidos  
EU/1/08/464/007 50x1 comprimidos  
EU/1/08/464/008 50x1 comprimidos  
EU/1/08/464/009 84 comprimidos  
EU/1/08/464/0010 84 comprimidos  
EU/1/98/064/011 90 comprimidos  
EU/1/98/064/012 90 comprimidos  
EU/1/08/464/013 100 comprimidos  
EU/1/08/464/014 100 comprimidos  
EU/1/08/464/018 7 comprimidos  
EU/1/08/464/019 7 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel BMS 75 mg

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER / estuches de 7, 14, 28 u 84 comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película  
clopidogrel

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

**Calendario**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

Semana 1

Semana 2 (para envases de 14, 28 y 84 comprimidos)

Semana 3 (para envases de 28, 84 comprimidos)

Semana 4 (para envases de 28, 84 comprimidos)



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER / estuches de 30, 50x1, 90 ó 100 comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película  
clopidogrel

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película  
clopidogrel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 300 mg de clopidogrel (como hidrógenosulfato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene aceite de ricino hidrogenado y lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

4 x 1 comprimidos recubiertos con película  
30 x 1 comprimidos recubiertos con película  
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
United Kingdom

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/08/464/015 4 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/08/464/016 30 x 1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/08/464/017 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**Clopidogrel BMS 300 mg**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER / Estuches de 4 x1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película  
clopidogrel

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### **Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos con película clopidogrel**

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Clopidogrel BMS y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Clopidogrel BMS.
3. Cómo tomar Clopidogrel BMS.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Clopidogrel BMS.
6. Información adicional.

### **1. QUÉ ES CLOPIDOGREL BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Clopidogrel BMS pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre, son más pequeñas que los glóbulos rojos o blancos, y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

Clopidogrel BMS se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) endurecidos, un proceso conocido como aterotrombosis, y que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito Clopidogrel BMS para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:

Usted sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterotrombosis), y

- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- Usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio”. Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).

### **2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL BMS**

#### **No tome Clopidogrel BMS**

- Si es alérgico(hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Clopidogrel BMS;

- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

Si cree que algo de esto puede afectarle, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Clopidogrel BMS.

### **Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS**

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel BMS informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación Clopidogrel BMS

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:
  - Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago).
  - Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
  - Ha sufrido una herida grave recientemente.
  - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.
- Si está usted usando otro tipo de medicamentos (ver “Uso de otros medicamentos”).
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.

Durante el tratamiento con Clopidogrel BMS:

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno que incluya fiebre y hematomas (moratones) bajo la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia) (ver sección 4 “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS”).
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el modo en que actúa el medicamento, ya que este previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si está preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico (ver sección 4 “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS”).
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.
- Informe a su médico o farmacéutico si observa cualquier efecto adverso no mencionado en la sección 4 de “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS” o si observa que algún efecto adverso empeora.

Clopidogrel BMS no debe administrarse a niños ni adolescentes.

### **Uso de otros medicamentos**

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel BMS o viceversa.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente, otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No se recomienda la administración conjunta de Clopidogrel BMS con anticoagulantes orales (medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea) .

Debe informar expresamente a su médico si está tomando antiinflamatorios no esteroideos, fármacos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones, o si está

tomando heparina, o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir la coagulación sanguínea, o si está tomando un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol) para las molestias de estómago.

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito Clopidogrel BMS en combinación con ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

### **Toma de Clopidogrel BMS con los alimentos y bebidas**

Clopidogrel BMS puede tomarse con y sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Clopidogrel BMS. Si se queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel BMS, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

Si esta tomando Clopidogrel BMS, consulte con su médico acerca de la lactancia materna Clopidogrel BMS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Clopidogrel BMS altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Clopidogrel BMS**

Clopidogrel BMS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p. ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Clopidogrel BMS contiene aceite de ricino hidrogenado por lo que puede producir molestias de estómago y diarrea.

## **3. CÓMO TOMAR CLOPIDOGREL BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Clopidogrel BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto), su médico puede prescribirle 300 mg de Clopidogrel BMS (1 comprimido de 300 mg ó 4 comprimidos de 75 mg) para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis normal es de un comprimido de 75 mg de Clopidogrel BMS al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos, y a la misma hora cada día.

Deberá tomar Clopidogrel BMS durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

### **Si toma más Clopidogrel BMS del que debiera**

Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia.

### **Si olvidó tomar Clopidogrel BMS**



Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel BMS, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento en que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido inmediatamente y el siguiente a la hora habitual.

Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

En los formatos de 7, 14, 28 y 84 comprimidos puede comprobar el último día que tomó un comprimido de Clopidogrel BMS mirando el calendario impreso en el blíster.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel BMS**

No interrumpa su tratamiento. Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Clopidogrel BMS puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

#### **Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:**

- fiebre, signos de infección o cansancio grave. Estos síntomas pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.
- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión (ver sección 2 “Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS”).
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

**El efecto adverso más frecuente notificado con Clopidogrel BMS** (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100) es la hemorragia. La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, magulladuras, hematomas (sangrado anormal o moratones bajo la piel), hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un reducido número de casos de: hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

#### **Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando Clopidogrel BMS**

Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por su hemorragia, consulte con su médico inmediatamente (ver sección 2 “Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS”).

#### **Otros efectos adversos notificados con Clopidogrel BMS son:**

Efectos adversos frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100): Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000): dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, escozor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

Efectos adversos raros (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000): vértigo.

Efectos adversos muy raros (que afectan a menos de 1 paciente de cada 10.000): ictericia, dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas; hinchazón de la boca; ampollas en la piel, alergia en la piel; inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor de las cosas.

Además su médico puede observar cambios en los resultados de sus análisis de orina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE CLOPIDOGREL BMS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Clopidogrel BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blíster.

Ver las condiciones de conservación en el envase.

Conservar por debajo de 30°C cuando Clopidogrel BMS se presenta en blísters PVC/PVDC/aluminio.

Cuando Clopidogrel BMS se presenta en cualquier blíster de aluminio no requiere condiciones especiales de conservación.

No use Clopidogrel BMS si observa cualquier signo visible de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Clopidogrel BMS**

El principio activo es clopidogrel. Cada comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato).

Los demás componentes son manitol (E421), aceite de ricino hidrogenado, celulosa microcristalina, macrogol 6000 e hidroxipropilcelulosa poco sustituida en el núcleo del comprimido, y lactosa (azúcar de la leche), hipromelosa (E464), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171) y cera carnauba en el recubrimiento del comprimido.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Clopidogrel BMS 75 mg comprimidos recubiertos son redondos, biconvexos, de color rosa y llevan grabado en una cara el número “75” y en la otra el número “1171”. Clopidogrel BMS se presenta en envases de cartón de 7, 14, 28, 30, 84, 90 y 100 comprimidos en blísters de PVC/PVDC/Aluminio o blísters de Aluminio/Aluminio, o de 50 comprimidos en blísters de PVC/PVDC/Aluminio o en blísters unidos perforados de aluminio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y fabricante**

Titular de la autorización de comercialización:

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

United Kingdom

Fabricante:

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francia.

y/o

Sanofi-Synthelabo Limited

Edgefield Avenue, Fawdon

Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT, Reino Unido

y/o

Sanofi Winthrop Industrie

6, Boulevard de l'Europe, F - 21800 Quétigny, Francia

Medicamento con autorización anulada

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**Belgique/België/Belgien**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Luxembourg/Luxemburg**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**България**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Magyarország**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Тел.: + 36 1 301 9700

**Česká republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: +420 221 016 111

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Danmark**

BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Nederland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV  
Tel: + 31 34 857 42 22

**Deutschland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & Co. KGAA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Norge**

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Eesti**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT  
Tel: +372 6827 400

**Österreich**

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Portugal**

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA  
PORTUGUESA, S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**France**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**România**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 40 (0)21 260 10 46

**Ireland**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Slovenija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

VISTOR HF  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.  
Tel: + 421 2 59298411

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.  
Τηλ: + 357 22 677038

**Latvija**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: + 371 750 21 85

**Lietuva**

BRISTOL-MYERS SQUIBB  
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.  
Tel: +370 5 2790 762

**Suomi/Finland**

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos con película clopidogrel

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Clopidogrel BMS y para qué se utiliza.
2. Antes de tomar Clopidogrel BMS.
3. Cómo tomar Clopidogrel BMS.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Clopidogrel BMS.
6. Información adicional.

#### **1. QUÉ ES CLOPIDOGREL BMS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Clopidogrel BMS pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre, son más pequeñas que los glóbulos rojos o blancos, y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios, al prevenir dicha agregación, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

Clopidogrel BMS se administra para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en vasos sanguíneos (arterias) endurecidos, un proceso conocido como aterotrombosis y que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito Clopidogrel BMS para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:

- Usted sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterotrombosis), y
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- Usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio”. Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).

## 2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL BMS

### No tome Clopidogrel BMS

- Si es alérgico(hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Clopidogrel BMS;
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

Si cree que algo de esto puede afectarle, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Clopidogrel BMS.

### Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS:

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel BMS, informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación Clopidogrel BMS:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:
  - Padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago).
  - Padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
  - Ha sufrido una herida grave recientemente.
  - Se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.
- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.
- Si está usted usando otro tipo de medicamentos (ver “Uso de otros medicamentos”).
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.

Durante el tratamiento con Clopidogrel BMS:

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental)
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno que incluya fiebre y hematomas (moratones) bajo de la piel que pueden aparecer como puntos rojos localizados, acompañados o no de inexplicable cansancio extremo, confusión, color amarillo en la piel o los ojos (ictericia) (ver sección 4 “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS”).
- Si se corta o se hace una herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en detenerse. Esto esta relacionado con el modo en que actua el medicamento, ya que este previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si esta preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico (ver sección 4 “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS”).
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.
- Informe a su médico o farmacéutico si observa cualquier efecto adverso no mencionado en la sección 4 de “POSIBLES EFECTOS ADVERSOS” o si observa que algún efecto adverso empeora.

Clopidogrel BMS no debe administrarse a niños ni adolescentes.

### Uso de otros medicamentos:

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel BMS o viceversa.

Informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente, otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No se recomienda la administración conjunta de Clopidogrel BMS con anticoagulantes orales (medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea) .

Debe informar expresamente a su médico si está tomando antiinflamatorios no esteroideos, fármacos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones, o si usted está tomando heparina, o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir la coagulación sanguínea, o si está tomando un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol) para las molestias de estómago.

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito Clopidogrel BMS en combinación con ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

### **Toma de Clopidogrel BMS con los alimentos y bebidas**

Clopidogrel BMS puede tomarse con y sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

Es preferible no utilizar este medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Clopidogrel BMS. Si se queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel BMS, consulte a su médico inmediatamente, ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

Si esta tomando Clopidogrel BMS, consulte con su médico acerca de la lactancia materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Clopidogrel BMS altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Clopidogrel BMS**

Clopidogrel BMS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (p. ej. lactosa), consulte con él antes de tomar este medicamento.

Clopidogrel BMS contiene aceite de ricino hidrogenado por lo que puede producir molestias de estómago y diarrea.

## **3. CÓMO TOMAR CLOPIDOGREL BMS**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Clopidogrel BMS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto) su médico puede prescribirle 300 mg de Clopidogrel BMS (1 comprimido de 300 mg o 4 comprimidos de 75 mg) para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis normal es de un comprimido de 75 mg de Clopidogrel BMS al día, administrado por vía oral con o sin alimentos, y a la misma hora cada día.

Deberá tomar Clopidogrel BMS durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

### **Si toma más Clopidogrel BMS del que debiera:**

Contacte con su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo, ya que existe un mayor riesgo de hemorragia.



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Clopidogrel BMS puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

##### **Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:**

- fiebre, signos de infección o cansancio grave. Estos pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.
- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión (ver sección 2 “Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS”).
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

**El efecto adverso más frecuente notificado con Clopidogrel BMS**, (que afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 100) es la hemorragia. La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, magulladuras, hematomas (sangrado anormal o moratones bajo la piel) hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un número reducido de casos de hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

##### **Si sufre hemorragia prolongada mientras está tomando Clopidogrel BMS**

Si se corta o se hace una herida es posible que la hemorragia tarde un poco más de lo normal en detenerse. Esto está relacionado con el mecanismo de acción del medicamento, ya que previene la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse durante el afeitado, esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por su hemorragia, consulte con su médico inmediatamente (ver sección 2 “Tenga especial cuidado con Clopidogrel BMS”)

##### **Otros efectos adversos notificados con Clopidogrel BMS son:**

Efectos adversos frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100): diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000): dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en estómago o intestino, erupciones, escozor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

Efectos adversos raros (que afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000): vértigo.

Efectos adversos muy raros (que afectan a menos de 1 paciente de cada 10.000): ictericia, dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociadas a tos; reacciones alérgicas generalizadas; hinchazón de la boca; ampollas en la piel, alergia en la piel; inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambio en el sabor de las cosas.

Además su médico puede observar cambios en los resultados de sus análisis de sangre u orina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE CLOPIDOGREL BMS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Clopidogrel BMS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No use Clopidogrel BMS si observa cualquier signo visible de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Clopidogrel BMS.

El principio activo es clopidogrel. Cada comprimido contiene 300 mg de clopidogrel (como hidrógenosulfato).

Los demás componentes son manitol (E421), aceite de ricino hidrogenado, celulosa microcristalina, macrogol 6000 e hidroxipropilcelulosa poco sustituida en el núcleo del comprimido, y lactosa (azúcar de la leche), hipromelosa (E464), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171) y cera carnauba en el recubrimiento del comprimido.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Clopidogrel BMS 300 mg comprimidos recubiertos son oblongos, de color rosas y llevan grabado en una cara el número "300" y en la otra el número "1332". Clopidogrel BMS se presenta en envases de cartón de 4 x 1, 30 x 1 y 100 x 1 comprimidos en blísters de Aluminio/Aluminio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización:

Bristol Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

United Kingdom

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie

1, Rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc cedex, Francia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### Belgique/België/Belgien

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### Luxembourg/Luxemburg

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

### България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

### Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.

**Τηλ.: + 359 800 12 400**

**Tel.: + 36 1 301 9700**

**Česká republika**

**Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.**  
**Tel: +420 221 016 111**

**Malta**

**Bristol-Myers Squibb S.r.l.**  
**Tel: + 39 06 50 39 61**

**Danmark**

**Bristol-Myers Squibb Denmark**  
**Tlf: + 45 45 93 05 06**

**Nederland**

**Bristol-Myers Squibb BV**  
**Tel: + 31 34 857 42 22**

**Deutschland**

**Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**  
**Tel: + 49 89 121 42-0**

**Norge**

**Bristol-Myers Squibb Norway Ltd**  
**Tlf: + 47 67 55 53 50**

**Eesti**

**Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft**  
**Tel: +372 6827 400**

**Österreich**

**Bristol-Myers Squibb GesmbH**  
**Tel: + 43 1 60 14 30**

**Ελλάδα**

**Bristol-Myers Squibb A.E.**  
**Τηλ: + 30 210 6074300**

**Polska**

**Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.**  
**Tel.: + 48 22 5796666**

**España**

**Bristol-Myers Squibb, S.A.**  
**Tel: + 34 91 456 53 00**

**Portugal**

**Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.**  
**Tel: + 351 21 440 70 00**

**France**

**Bristol-Myers Squibb Sarl**  
**Tél: + 33 (0)810 410 500**

**România**

**Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.**  
**Tel: + 40 (0)21 260 10 46**

**Ireland**

**Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd**  
**Tel: + 353 (1 800) 749 749**

**Slovenija**

**Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.**  
**Tel: + 386 1 236 47 00**

**Ísland**

**Vistor hf**  
**Sími: +354 535 7000**

**Slovenská republika**

**Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.**  
**Tel: + 421 2 59298411**

**Italia**

**Bristol-Myers Squibb S.r.l.**  
**Tel: + 39 06 50 39 61**

**Suomi/Finland**

**Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab**  
**Puh/Tel: + 358 9 251 21 230**

**Κύπρος**

**Ακης Παναγιώτου & Υιοσ Ε.Π.Ε.**  
**Τηλ: + 357 22 677038**

**Sverige**

**Bristol-Myers Squibb AB**  
**Tel: + 46 8 704 71 00**

**Latvija**  
**Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi**  
**Kft.**  
**Tel: + 371 750 21 85**

**United Kingdom**  
**Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd**  
**Tel: + 44 (0800) 731 1736**

**Lietuva**  
**Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi**  
**Kft.**  
**Tel: +370 5 2790 762**

**Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada