

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos recubiertos con película.

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de Clopidogrel (como besilato).

Excipientes: cada comprimido contiene 3,80 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de aspecto veteadado y color blanco a blanquizco.

## **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 metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a Clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores lentos (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**

##### *Hemorragia y trastornos hematológicos*

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 presentan 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 (AINE) 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).

#### *Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)*

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.

#### *Infarto cerebral isquémico reciente*

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.

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

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 medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

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).

#### *Insuficiencia hepática*

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).

#### *Excipientes*

Clopidogrel 1A Pharma 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 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).

*AINE:* 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 AINE, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. Por consiguiente, la administración de Clopidogrel y AINE, 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 medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de Clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.4 y 5.2).

Entre los medicamentos 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 (IBP):*

En un ensayo clínico cruzado, de Clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido de 75 mg/día) sólo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que el Clopidogrel) administrados durante 5 días. La exposición al metabolito activo de Clopidogrel disminuyó un 45% (Día 1) y un 40% (Día 5) cuando Clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) con 5µM de ADP disminuyó un 39% (24 horas) y un 21% (Día 5) cuando Clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro ensayo se observó que la administración de Clopidogrel y omeprazol con 12 horas de diferencia no previno su interacción que probablemente se llevó a cabo por el efecto inhibitorio del omeprazol sobre el CYP2C19. Se espera que el esomeprazol produzca una interacción similar con el Clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4). No existen datos concluyentes sobre la interacción farmacodinámica de Clopidogrel y otros IBPs

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de Clopidogrel.

#### *Otros medicamentos:*

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, 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 AINE, 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 Fertilidad, 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.

#### **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. 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 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 - 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 aortocoronario, 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 aortocoronario, 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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
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	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, urticaria, eczema, liquen plano.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia musculoesquelética (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 adenosin-difosfato (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 la 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 o sujetas a 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 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 de 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 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 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 (162 mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de reinfarto, 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 P-450. 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>Frecuencia (%)</u></b>		
	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 o *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 o *3/*3	2	4	14

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 lentos e intermedios disminuye C<sub>max</sub> y AUC del metabolito activo en un 30-50% después de dosis de carga de 300 o 600 mg y de 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 lentos 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 lento 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 lentos.

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 activo 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 lentos 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 del comprimido:*

Macrogol 6000  
Celulosa microcristalina (E460)  
Crospovidona tipo A  
Aceite de ricino, hidrogenado

#### *Recubrimiento con película:*

Macrogol 6000  
Etilcelulosa (E462)  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

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

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

Blísters de Alu/Alu con 14, 28, 30, 50, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película envasados en estuches de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/542/001 – 007

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

28.07.2009

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

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

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Alemania

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Alemania

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

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA 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 garantizar que el sistema de farmacovigilancia, tal como se describe en la versión 3.0 presentada en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de autorización de comercialización, se encuentre implementado y en funcionamiento antes de y durante la presencia del producto en el mercado.

*Plan de gestión de riesgos*

No procede.

La solicitud se basa en un medicamento de referencia para el que no se han identificado problemas de seguridad que requieran actividades adicionales de minimización del riesgo.

*IPSs*

El calendario de envío de los Informes Periódicos de Seguridad (IPSs) debe seguir el calendario de IPSs del producto de referencia.

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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

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

**ENVASE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos recubiertos con película  
Clopidogrel

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de Clopidogrel (como besilato).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene aceite de ricino hidrogenado. 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  
50 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

**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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

**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**

Acino Pharma GmbH  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Alemania

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

EU/1/09/542/001  
EU/1/09/542/002  
EU/1/09/542/003  
EU/1/09/542/004  
EU/1/09/542/005  
EU/1/09/542/006  
EU/1/09/542/007

**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 1A Pharma 75 mg

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

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel 1A Pharma 75 mg comprimidos recubiertos con película  
Clopidogrel

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

Acino Pharma GmbH

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Clopidogrel 1A Pharma
3. Cómo tomar Clopidogrel 1A Pharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clopidogrel 1A Pharma
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES CLOPIDOGREL 1A PHARMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Clopidogrel 1A Pharma contiene el principio activo Clopidogrel que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas (también llamadas trombocitos) son unas células muy pequeñas que 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 1A Pharma 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 1A Pharma 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 (alteración del flujo sanguíneo en los brazos o las piernas causada por oclusiones vasculares) 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 1A PHARMA**

##### **No tome Clopidogrel 1A Pharma**

- Si es alérgico (hipersensible) a Clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de Clopidogrel 1A Pharma;
- 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 1A Pharma.

### **Tenga especial cuidado con Clopidogrel 1A Pharma**

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel 1A Pharma informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- 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 padece enfermedades del hígado o del riñón.

Durante el tratamiento con Clopidogrel 1A Pharma:

- Informe a su médico si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
- Informe a su médico inmediatamente si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura Trombótica Trombocitopénica o PTT) 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.

### **Niños y adolescentes**

Clopidogrel 1A Pharma no debe administrarse a niños ni adolescentes.

### **Uso de otros medicamentos**

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

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel 1A Pharma o viceversa.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- anticoagulante orales, medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea,
- antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina, o cualquier otro medicamento utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- un inhibidor de la bomba de protones (p. ej. omeprazol) para las molestias de estómago,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos para tratar las infecciones bacterianas y fúngicas.
- cimetidina, medicamento para tratar las molestias de estómago,

- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario.

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma con los alimentos y bebidas**

Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma. Si se queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel 1A Pharma, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar Clopidogrel durante el embarazo.

Si esta tomando Clopidogrel 1A Pharma, consulte con su médico acerca de la lactancia materna.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Clopidogrel 1A Pharma altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Clopidogrel 1A Pharma:**

Clopidogrel 1A Pharma también contiene aceite de ricino hidrogenado por lo que puede producir molestias de estómago y diarrea.

## **3. CÓMO TOMAR CLOPIDOGREL 1A PHARMA**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma (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 1A Pharma al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos, y a la misma hora cada día.

Deberá tomar Clopidogrel 1A Pharma durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

### **Si toma más Clopidogrel 1A Pharma 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 1A Pharma**

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel 1A Pharma, 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.

### **Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel 1A Pharma**

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 1A Pharma puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **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 1A Pharma”).
- 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** (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 1A Pharma.**

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 1A Pharma”)

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen del siguiente modo:

- Muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- Poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes
- Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

Efectos adversos frecuentes:

Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes:

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:

Vértigo.

Efectos adversos muy raros:

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 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 1A PHARMA**

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

No utilice Clopidogrel 1A Pharma después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice Clopidogrel 1A Pharma si observa cualquier signo visible de daño en el blíster o en los comprimidos recubiertos con película.

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 1A Pharma**

El principio activo es Clopidogrel. Cada comprimido contiene 75 mg de Clopidogrel (en forma de besilato).

Los demás componentes son:

#### Núcleo del comprimido:

Macrogol 6000

Celulosa, microcristalina (E460)

Crospovidona tipo A

Aceite de ricino, hidrogenado

#### Recubrimiento con película:

Macrogol 6000

Etilcelulosa (E462)

Dióxido de titanio (E171)

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

Los comprimidos recubiertos con película de Clopidogrel 1A Pharma son redondos, biconvexos, de aspecto vetado y color blanco a blancuzco. Se presentan en envases de cartón de 14, 28, 30, 50, 84, 90 y 100 comprimidos en blísters de aluminio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Acino Pharma GmbH

Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Alemania

### **Responsable de la fabricación**

Acino AG  
Am Windfeld 35  
83714 Miesbach  
Alemania

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Alemania

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

#### **België/Belgique/Belgien**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Duitsland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 – 0

#### **България**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Германия  
Тел.: + 49 89 6138825 – 0

#### **Česká republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Německo  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

#### **Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
[info.sandoz-dk@sandoz.com](mailto:info.sandoz-dk@sandoz.com)

#### **Deutschland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tel: + 49 89 6138825 - 0  
[medwiss@lapharma.com](mailto:medwiss@lapharma.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: + 49 89 6138825 - 0

#### **Magyarország**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Németország  
Tel.: + 49 89 6138825 - 0

#### **Malta**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Il-Ġermanja  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

#### **Nederland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Duitsland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

#### **Norge**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tlf: + 49 89 6138825 - 0

**Eesti**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksamaa  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Ελλάδα**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 – 0

**España**

ACOST Comercial Generic Pharma, S.L  
C/ Ferraz 10, 1º izdq  
E-28008 Madrid  
Tel.: + 34 91 548 84 04

**France**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Allemagne  
Tél: + 49 89 6138825 - 0

**Ireland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Ísland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Þýskalaland  
Sími: + 49 89 6138825 - 0

**Italia**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Κύπρος**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Γερμανία  
Τηλ: + 49 89 6138825 - 0

**Latvija****Österreich**

1A Pharma GmbH  
Eduard-Kittenberger-Gasse 56  
A-1235 Wien  
Tel: + 43 (0)1 480 56 03

**Polska**

1A Pharma GmbH Sp. Z.o.o.  
ul. Grojecka 22/24 lok. 49/50  
02-021 Warszawa  
Tel: + 48 22 213 11 45

**Portugal**

1Apharma – Produtos Farmacêuticos S.A  
Alameda da Beloura  
Edifício 1, 2º andar - Escritório 15  
P-2710-693 Sintra  
Tel: + 351 21 924 19 19

**România**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germania  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Slovenija**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemčija  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Slovenská republika**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Nemecko  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Suomi/Finland**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Saksa  
Puh/Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Sverige**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Tyskland  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**United Kingdom**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vācija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Germany  
Tel: + 49 89 6138825 – 0

**Lietuva**

1 A Pharma GmbH  
Keltenring 1 + 3  
D-82041 Oberhaching  
Vokietija  
Tel: + 49 89 6138825 - 0

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Medicamento con autorización anulada