

**ANEXO I**

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

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 75 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 102,6 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película con forma de capsula de color amarillo. Los comprimidos tienen una longitud de 14,0 mm y una anchura de 6,8 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

- 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.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está indicado para tratamiento de mantenimiento pero no como inicio de tratamiento.

Para mayor información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se debe administrar como dosis única de 75 mg/75 mg.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado.

- *En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):* La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos de ensayos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de

la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes se podrían beneficiar si continúan con un medicamento antiagregante.

- *En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:* El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes se podrían beneficiar si continúan con un medicamento antiagregante.

Si se olvida una dosis:

- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
  - Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben doblar la dosis.
- **Población pediátrica**  
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico en esta población.
  - **Insuficiencia renal**  
La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.4). Por tanto, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.
  - **Insuficiencia hepática**  
La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (ver sección 4.4). Por tanto la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.

#### Forma de administración

Vía oral.

Se Puede administrar con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2 o en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales. Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)

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

*Hemorragias y alteraciones hematológicas.*

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 rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al tratarse de un medicamento que contiene dos principios activos antiagregantes, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado 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 otros AINEs incluidos los inhibidores de la Cox-2, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o trombolíticos. 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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de la hemorragia (ver sección 4.5).

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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. Cuando se considere de elección una intervención quirúrgica, se debe revisar la necesidad de tratamiento antiagregante con dos agentes y considerar el uso de un único agente antiagregante. Si los pacientes deben interrumpir temporalmente el tratamiento antiagregante, la administración de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe suspender interrumpir 7 días antes de la intervención.

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas al sangrado (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir también a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, 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.

#### *Hemofilia adquirida*

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel/ácido salicílico se debe interrumpir.

#### *Ataque isquémico transitorio reciente o ictus*

En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o ictus con alto riesgo de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha mostrado un incremento de hemorragias mayores.

Por lo tanto dicha asociación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

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

Farmacogenética: Clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria en pacientes considerados metabolizadores lentos del CYP2C19. Se dispone de análisis para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

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 inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

#### *Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:*

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas (ver sección 4.8). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

#### *Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:*

- En pacientes con historia de asma o episodios alérgicos ya que tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- En pacientes con gota debido a que dosis bajas de AAS incrementan las concentraciones de uratos.
- En niños menores de 18 años, existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye. El síndrome de Reye es un enfermedad muy rara que puede ser fatal.

#### *Gastrointestinal (GI)*

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas menores del tracto GI superior, ya que estos pueden ser debidos a úlcera gástrica que puede dar lugar a hemorragia gástrica. Pueden aparecer efectos indeseables GI incluyendo dolor de estómago, ardor de estómago, náuseas, vómitos, y hemorragia GI. Los síntomas GI menores de tracto superior como dispepsia son comunes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los médicos deben estar alerta ante signos de ulceración GI y hemorragia, incluso en ausencia de los síntomas GI anteriores. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de efectos indeseables GI y qué pasos seguir si estos ocurrieran (ver sección 4.8).

#### *Excipientes*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

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

#### *Anticoagulantes orales*

No se recomienda la administración concomitante de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4). Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.

#### *Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa*

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra de forma concomitante con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

### *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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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). La seguridad de la administración concomitante de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### *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. Por consiguiente, la administración concomitante de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, no está recomendada (ver sección 4.4).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran de forma concomitante. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

### *ISRS*

Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel se debe realizar con precaución.

### *Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel*

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 inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19 (ver secciones 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 (IBP)*

La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y de un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de

acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4).

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel se puede administrar con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H2 (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 (PK) y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente 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.

Los datos obtenidos a partir del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

#### *Otros tratamientos concomitantes con AAS*

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos y AAS:

#### *Uricosúricos: (benzobromarona, probenecid, sulfipirazona)*

Se requiere precaución porque el AAS puede inhibir el efecto de agentes uricosúricos debido a la eliminación competitiva con el ácido úrico.

#### *Metotrexato*

Debido a la presencia de AAS, metotrexato usado a dosis mayores de 20 mg /emana se debe utilizar con precaución junto con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico ya que inhibe el aclaramiento renal del metotrexato lo que puede dar lugar a toxicidad medular.

#### *Otras interacciones con AAS*

También se han notificado interacciones de los siguientes medicamentos con altas dosis (anti-inflamatorias) de AAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), acetazolamida, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), beta bloqueantes, diuréticos y agentes hipoglucemiantes orales.

#### *Otras interacciones con AAS y clopidogrel*

Más de 30.000 pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel más AAS con dosis de mantenimiento menores o igual a 325 mg y que 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.

Aparte de la información descrita anteriormente sobre interacciones medicamentosas específicas, no se han realizado estudios de interacción entre Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico y otros medicamentos administrados de forma habitual a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### *Embarazo*

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante el embarazo. No se debe usar la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clopidogrel/AAS.

Debido a la presencia de AAS, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

### Clopidogrel:

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).

### AAS:

Dosis bajas (hasta 100 mg/día):

Ensayos clínicos indican que dosis de hasta 100 mg/día para uso únicamente obstétrico que requieren monitorización especializada, parecen seguras.

Dosis de 100-500 mg/día:

No existe suficiente experiencia clínica sobre el uso de dosis entre 100 mg/día y 500 mg/día. Sin embargo, las recomendaciones descritas a continuación para la dosis de 500 mg/día también pueden aplicarse a este rango de dosis.

Dosis de 500 mg/día y mayores:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar adversamente al embarazo y/o desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto y malformaciones cardíacas y gastroquiasis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo), no se debe administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea claramente necesario. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada o usa ácido acetilsalicílico hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo) la dosis debe ser la más baja posible y la duración del tratamiento tan corto como sea posible.

Desde el principio del sexto mes de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían exponer:

- Al feto a:
  - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
  - disfunción renal, la cual podría progresar a fallo renal con oligohidroaminiosis;
- A la madre y al neonato, al final del embarazo a:
  - posible aumento del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que podría ocurrir incluso a dosis muy bajas;
  - inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un parto prolongado o con retraso.

### *Lactancia*

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. Se sabe que AAS se excreta en la leche

materna en cantidades limitadas. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

#### *Fertilidad*

No hay datos de fertilidad con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. En estudios realizados en animales clopidogrel no ha mostrado alteraciones en la fertilidad. No se sabe si el AAS puede alterar la fertilidad.

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

La influencia de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

### **4.8 Reacciones adversas**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 30.000 pacientes fueron tratados clopidogrel y AAS, y más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en cuatro importantes estudios, el estudio CAPRIE (un estudio que compara clopidogrel solo con AAS), y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan clopidogrel más AAS con AAS solo) se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue similar 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 similar para clopidogrel y AAS.

En el estudio CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más 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. 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 más AAS, y del 6,3% para AAS solo.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo con AAS sólo. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. 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.

#### *Tabla de reacciones adversas*

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas con clopidogrel solo, con AAS solo\* o con clopidogrel en combinación con AAS, 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
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, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias a alimentos* hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*, Hipoglucemia*, gota* (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia*, gota* (ver sección 4.4)
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	Pérdida auditiva* o tinitus*
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, edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico*, neumonía eosinofílica
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. úlcera gastro-duodenal/perforaciones*; Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), síntomas del tracto

				gastrointestinal superior*como gastralgia (ver sección 4.4), estomatitis. trastornos gastrointestinales superiores: (esofagitis, úlcera esofágica, perforación, gastritis erosiva, duodenitis erosiva; úlcera gastro-duodenal/perforaciones*);trastornos gastrointestinales inferiores: (ulceras del intestino delgado [yeyuno e íleon] y del intestino grueso [colon y recto], colitis y perforación intestinal)*; síntomas del tracto gastrointestinal superior*como gastralgia (ver sección 4.4); estas reacciones GI relacionadas con AAS pueden o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos GI graves*. Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica),
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, daño hepático principalmente hepatocelular*,hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas*, 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, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal existente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico o tratamiento concomitante con diuréticos)*, glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre

administración				
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

\* Información reportada en la información publicada para AAS con frecuencia “no conocida”.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No existe información en relación a sobredosis por la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

**Clopidogrel:** La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia 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.

**AAS:** Los siguientes síntomas se asocian a intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, tinitus, confusión y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor de estomago)

Con intoxicación severa, aparecen trastornos graves del equilibrio ácido-base. Hiperventilación inicial conduce a alcalosis respiratoria. Consecuentemente aparece acidosis respiratoria como resultado de un efecto supresor del centro respiratorio. Una acidosis metabólica también se produce debido a la presencia de salicilatos. Dado que en niños, lactantes y bebés se ha visto frecuentemente sólo en una etapa tardía de intoxicación, ellos normalmente ya han alcanzado el estado de acidosis.

Los siguientes síntomas también puede aparecer: hipertermia y sudoración que conducen a deshidratación, inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. Depresión del sistema nervioso que puede llegar a coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es 25-30 g. Una concentración de salicilatos en plasma alrededor de 300 mg/l (1.67 mmol/l) sugiere intoxicación.

Puede aparecer edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis aguda y crónica de ácido acético salicílico (ver sección 4.8).

Si se ingiere una dosis tóxica es necesario acudir al hospital. Con intoxicación moderada se puede intentar inducir al vómito, si esto falla, está indicado el lavado gástrico, después se administra carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Está indicado la alcalinización de la orina (250 mmol bicarbonato sódico durante 3 horas) mientras se monitoriza el pH de la orina. Hemodiálisis es el tratamiento preferente en caso de una intoxicación grave. Tratar otros signos de intoxicación sintomáticamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC:B01AC30.

### *Mecanismo de acción*

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 adenosindifosfato (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 medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

### *Efectos farmacodinámicos*

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.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la prostaglandina ciclooxigenasa y además inhibe la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto permanece durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas cuando se administran concomitantemente. En un estudio en el que se administró una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o los 30 minutos posteriores a una aspirina de liberación inmediata (81 mg), se observó una disminución del efecto de la aspirina sobre la formación de tromboxano o sobre la agregación plaquetaria. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

### *Eficacia y seguridad clínica*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel más AAS en tres ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 61.900 pacientes: en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel más aspirina frente a AAS, ambos tratamientos se administraban en combinación con otros tratamientos estándar.

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) más AAS (75-325 mg una vez al día) o AAS sólo (N=6.303), (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 más AAS y AAS sólo 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 de clopidogrel más AAS y de 719 (11,4%) en el grupo de AAS, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20% (IC 95% de 10%-28%;  $p = 0,00009$ ) para el grupo de clopidogrel más AAS [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, y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel más 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 de clopidogrel más AAS y de 1.187 (18,8%) en el grupo de AAS, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%,  $p = 0,0005$ ) para el grupo de clopidogrel más AAS. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo de clopidogrel más AAS y 363 (5,8%) en el grupo de AAS]. 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 posthoc 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.

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,  $n=1.752$ ) más AAS o AAS solo ( $n=1.739$ ), (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 más AAS y el 21,7% en el grupo tratado con AAS solo 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) más AAS (162 mg/día), o AAS solo (162 mg/día) (n= 22.891) 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 más AAS 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.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la aterosclerosis coronaria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Clopidogrel:

#### *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 inalterado (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.

#### *Biotransformación*

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.

La  $C_{max}$  del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras

cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La  $C_{max}$  aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

### *Eliminación*

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con  $^{14}C$  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*

CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxoclopidogrel. 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 no son funcionales. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan la mayoría de la función reducida de los alelos en Caucásicos (85%) y en Asiáticos (99%) metabolizadores lentos. Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, tal y como se ha definido previamente. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de Caucasianos, el 4% de Negros y el 14% de Chinos. Se dispone de análisis para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Un estudio cruzado, en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19 (ultrarápido, rápido, intermedio y lento), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno durante un total de 5 días (estado estable). No se observó ninguna diferencia sustancial en la exposición al metabolito activo y la media de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo fue reducida en un 63-71% comparado con los metabolizadores rápidos. Después del régimen de dosificación de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias se redujeron en los metabolizadores lentos con un IAP medio (5  $\mu$ M ADP) del 24% (24 horas) y el 37% (Día 5) en comparación con los metabolizadores rápidos con un IAP del 39% (24 horas) y el 58% (Día 5) y los metabolizadores intermedios con el 37% (24 horas) y el 60% (Día 5). Cuando los metabolizadores lentos recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue el 32% (24 horas) y el 61% (Día 5), los cuales fueron superiores a los de los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No ha sido establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes en los resultados de los ensayos clínicos.

Consistentemente con estos resultados, en un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos en estado estable tratados con clopidogrel, se mostró que la exposición al metabolito activo se redujo un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 72% para metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5  $\mu$ M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9% y el 21,4%, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos. La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, controlados. No obstante ha habido algunos análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales hay resultados genotípicos: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte ( Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos

cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro-vascular) o trombosis stent comparado con los metabolizadores rápidos.

En el CHARISMA y en un estudio de cohorte (Simon), se observó una tasa superior de acontecimientos, sólo en los metabolizadores lentos, en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador.

Ninguno de estos análisis fueron de un tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados de metabolizadores lentos.

#### 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.

#### Ácido acetilsalicílico (AAS):

##### *Absorción*

Tras la absorción, el AAS en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico es hidrolizado a ácido salicílico con picos de niveles plasmáticos a la hora de la dosificación, tales niveles plasmáticos de AAS son esencialmente indetectables después de 1,5-3 horas de la dosificación.

##### *Distribución*

El AAS se une débilmente a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es bajo (10 l). Su metabolito, ácido salicílico se une fuertemente a proteínas plasmáticas pero su unión es dependiente de la concentración (no linear). A concentraciones bajas (<100 microgramos/ml), aproximadamente el 90% del ácido salicílico se une a albúmina. El ácido salicílico se distribuye ampliamente por todos los tejidos y fluidos del organismo, incluido sistema nervioso central, leche materna y tejido fetal.

##### *Biotransformación y Eliminación*

El AAS en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se hidroliza rápidamente en plasma a ácido salicílico, con una vida media de 0,3-0,4 horas para dosis de AAS de 75 a 100 mg. El ácido salicílico se conjuga principalmente en el hígado a la forma ácido salicílico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acil y un número de metabolitos menores. El Ácido salicílico en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas. El metabolismo del salicilato es saturable y el aclaramiento total disminuye a concentraciones séricas elevadas debido a la limitada disponibilidad del hígado a formas ácido salicílico y glucurónido fenólico. Después de dosis tóxicas (10-20 mg), la vida media plasmática

puede incrementarse a 20 horas. A dosis altas de AAS, la eliminación del ácido salicílico sigue una cinética de orden cero (es decir, el ritmo de eliminación es constante en relación con la concentración plasmática), con una vida media aparente de 6 horas o mayor. La excreción renal de la sustancia activa inalterada depende del pH urinario. Si el pH urinario es superior a 6,5, el aclaramiento renal del salicilato libre aumenta de < 5% a > 80%. Después de dosis terapéuticas, aproximadamente el 10% se encuentra excretado en orina como ácido salicílico, 75% como ácido salicílico, 10% fenólico y 5% acil-glucuronidos de ácido salicílico.

Basado en la farmacocinética y las características metabólicas de ambos compuestos, las interacciones PK clínicamente significativas son improbables.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Clopidogrel: 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 metabólicas hepáticas. 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).

Ácido salicílico: estudios a dosis únicas han mostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado que niveles superiores a 200 mg/kg/día son bien tolerados en ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a la alta sensibilidad de los canes a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han encontrado eventos genotóxicos o clastogénicos con AAS.

Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos formales con AAS, ha demostrado que no es un promotor de tumores.

Datos de toxicidad en reproducción muestran que el AAS es teratógeno en varios animales de laboratorio.

La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado un incremento de pérdida pre- y post- implantacional y mortalidad embrio-fetal. Además se ha notificado un incremento de la incidencia de varias malformaciones incluyendo cardiovasculares en animales que tomaron un inhibidor de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa 100 cP  
Crospovidona (tipo A)  
Ácido esteárico  
Croscarmelosa sódica  
Aceite vegetal hidrogenado  
Lauril sulfato sódico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 15 cP  
Polidextrosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Laca de aluminio amarillo quinolina (E104)  
Talco  
Maltodextrina  
Triglicéridos de cadena media  
Óxido de hierro amarillo (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

18 meses.

Tras la primera apertura del frasco: 30 días.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de Aluminio+desecante/Aluminio. Tamaños de envase de 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos con película.  
Fascos de HDPE blancos con cierre de polipropileno(PP) verde a prueba de niños con desecante. Tamaños de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.  
Fascos de HDPE multicapa blancos con cierre de polipropileno(PP) verde a prueba de niños con desecante. Tamaños de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/001-005

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

Fecha de la primera autorización:

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

{MM/AAAA}

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS).

### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 117,8 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película con forma de capsula de color rosa claro a rosa. Los comprimidos tienen una longitud de 14,0 mm y una anchura de 6,8 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos que ya están tomando clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS). Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva es una combinación de medicamentos a dosis fijas para el tratamiento de continuación en:

- 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.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está indicado para tratamiento de mantenimiento pero no como inicio de tratamiento.

Para mayor información ver sección 5.1.

### 4.3 Posología y forma de administración

#### Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se debe administrar como dosis única de 75 mg/100 mg.

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se utiliza después de iniciar el tratamiento con clopidogrel y AAS por separado.

- *En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q):* La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos de ensayos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de la

combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes se podrían beneficiar si continúan con un medicamento antiagregante.

- *En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:* El tratamiento se debe iniciar lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la combinación de clopidogrel con AAS más de cuatro semanas (ver sección 5.1). Si se suspende el uso de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, los pacientes se podrían beneficiar si continúan con un medicamento antiagregante.

Si se olvida una dosis:

- Cuando han pasado menos de 12 horas de la hora habitual: los pacientes deben tomar la dosis inmediatamente y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.
  - Cuando han pasado más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual y no deben doblar la dosis.
- **Población pediátrica**  
No ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico en esta población.
  - **Insuficiencia renal**  
La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.4). Por tanto, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.
  - **Insuficiencia hepática**  
La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada que pueden sufrir diátesis hemorrágicas (ver sección 4.4). Por tanto la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe usar con precaución en estos pacientes.

#### Forma de administración

Vía oral.

Se puede administrar con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Debido a la presencia de los dos componentes del medicamento, Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2 o en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hemorragia patológica activa, como por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Asimismo y debido a la presencia de AAS, su uso también está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales. Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
- Insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)

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

*Hemorragias y alteraciones hematológicas.*

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 rápidamente la necesidad de realizar un hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver sección 4.8). Al tratarse de un medicamento que contiene dos principios activos antiagregantes, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe administrar con precaución en pacientes que presenten un riesgo incrementado 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 otros AINEs incluidos los inhibidores de la Cox-2, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o trombolíticos. 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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de la hemorragia (ver sección 4.5).

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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. Cuando se considere de elección una intervención quirúrgica, se debe revisar la necesidad de tratamiento antiagregante con dos agentes y considerar el uso de un único agente antiagregante. Si los pacientes deben interrumpir temporalmente el tratamiento antiagregante, la administración de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe suspender 7 días antes de la intervención.

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas al sangrado (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

Se debe advertir también a los pacientes sobre la posibilidad de que las hemorragias sean más prolongadas cuando estén en tratamiento con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico, 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.

#### *Hemofilia adquirida*

Se han notificado casos de hemofilia adquirida después de la administración de clopidogrel. Debe tenerse en consideración la hemofilia adquirida, en los casos aislados y confirmados de Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (aPTT) con o sin hemorragia. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser controlados y tratados por especialistas y el tratamiento con clopidogrel/ácido salicílico debe interrumpir.

#### *Ataque isquémico transitorio reciente o ictus*

En pacientes con ataque isquémico transitorio reciente o ictus con alto riesgo de episodios isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel ha mostrado un incremento de hemorragias mayores.

Por lo tanto dicha asociación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

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

Farmacogenética: Clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria en pacientes considerados metabolizadores lentos del CYP2C19. Se dispone de análisis para identificar el genotipo CYP2C19 del paciente.

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 inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

#### *Reacciones cruzadas entre tienopiridinas:*

Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada entre tienopiridinas (ver sección 4.8). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de moderadas a graves, como rash, angioedema y reacciones cruzadas hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que hayan tenido anteriormente una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener mayor riesgo de desarrollar la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se aconseja la monitorización de los signos de hipersensibilidad en pacientes con alergia conocida a tienopiridinas.

#### *Debido a la presencia de AAS se requiere precaución:*

- En pacientes con historia de asma o episodios alérgicos ya que tienen mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- En pacientes con gota debido a que dosis bajas de AAS incrementan las concentraciones de uratos.
- En niños menores de 18 años, existe una posible asociación entre AAS y el síndrome de Reye. El síndrome de Reye es un enfermedad muy rara que puede ser fatal.

#### *Gastrointestinal (GI)*

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal o síntomas menores del tracto GI superior, ya que estos pueden ser debidos a úlcera gástrica que puede dar lugar a hemorragia gástrica. Pueden aparecer efectos indeseables GI incluyendo dolor de estómago, ardor de estómago, náuseas, vómitos, y hemorragia GI. Los síntomas GI menores de tracto superior como dispepsia son comunes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los médicos deben estar alerta ante signos de ulceración GI y hemorragia, incluso en ausencia de los síntomas GI anteriores. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de efectos indeseables GI y qué pasos seguir si estos ocurrieran (ver sección 4.8).

#### *Excipientes*

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

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

#### *Anticoagulantes orales*

No se recomienda la administración concomitante de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4). Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o la Relación Normalizada Internacional (INR) en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia debido a efectos independientes sobre la hemostasia.

#### *Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa*

La combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra de forma concomitante junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

### *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 la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico 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). La seguridad de la administración concomitante de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico con otros agentes trombolíticos no se ha establecido formalmente y deben realizarse con precaución (ver sección 4.4).

### *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. Por consiguiente, la administración concomitante de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, no está recomendada (ver sección 4.4).

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas, cuando se administran de forma concomitante. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

### *ISRS*

Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel se debe realizar con precaución.

### *Otros tratamientos concomitantes con clopidogrel*

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 inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19 (ver secciones 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 (IBP)*

La administración de omeprazol 80 mg una vez al día, bien al mismo tiempo que clopidogrel, o bien con un intervalo de 12 horas entre las administraciones de los dos medicamentos, disminuyó la exposición del metabolito activo un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). El descenso se asoció con una reducción de la inhibición de la agregación plaquetaria de un 39% (dosis de carga) y de un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de

acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4).

Se han observado reducciones menos pronunciadas de la exposición al metabolito con pantoprazol o lansoprazol.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se redujeron un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento) durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día. Esto fue asociado con una reducción de la inhibición de la media de la agregación plaquetaria de un 15% y 11%, respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel se puede administrar con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen los ácidos del estómago como los bloqueantes H2 (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 (PK) y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente 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.

Los datos obtenidos a partir del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

#### *Otros tratamientos concomitantes con AAS*

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos y AAS:

#### *Uricosúricos: (benzobromarona, probenecid, sulfipirazona)*

Se requiere precaución porque el AAS puede inhibir el efecto de agentes uricosúricos debido a la eliminación competitiva con el ácido úrico.

#### *Metotrexato*

Debido a la presencia de AAS, metotrexato usado a dosis mayores de 20 mg /emana se debe utilizar con precaución junto con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico ya que inhibe el aclaramiento renal del metotrexato lo que puede dar lugar a toxicidad medular.

#### *Otras interacciones con AAS*

También se han notificado interacciones de los siguientes medicamentos con altas dosis (anti-inflamatorias) de AAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), acetazolamida, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), beta bloqueantes, diuréticos y agentes hipoglucemiantes orales.

#### *Otras interacciones con AAS y clopidogrel*

Más de 30.000 pacientes incluidos en ensayos clínicos con clopidogrel más AAS con dosis de mantenimiento menores o igual a 325 mg y que 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.

Aparte de la información descrita anteriormente sobre interacciones medicamentosas específicas, no se han realizado estudios de interacción entre Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico y otros medicamentos administrados de forma habitual a pacientes con enfermedades aterotrombóticas.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### *Embarazo*

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante el embarazo. No se debe usar la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con clopidogrel/AAS.

Debido a la presencia de AAS, la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

### Clopidogrel:

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).

### AAS:

Dosis bajas (hasta 100 mg/día):

Ensayos clínicos indican que dosis de hasta 100 mg/día para uso únicamente obstétrico que requieren monitorización especializada, parecen seguras.

Dosis de 100-500 mg/día:

No existe suficiente experiencia clínica sobre el uso de dosis entre 100 mg/día y 500 mg/día. Sin embargo, las recomendaciones descritas a continuación para la dosis de 500 mg/día también pueden aplicarse a este rango de dosis.

Dosis de 500 mg/día y mayores:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar adversamente al embarazo y/o desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de aborto y malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos de un 1% hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento. La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo), no se debe administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea claramente necesario. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada o usa ácido acetilsalicílico hasta la semana 24 de amenorrea (5º mes de embarazo) la dosis debe ser la más baja posible y la duración del tratamiento tan corto como sea posible.

Desde el principio del sexto mes de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas podrían exponer:

- Al feto a:
  - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar);
  - disfunción renal, la cual podría progresar a fallo renal con oligohidroaminiosis;
- A la madre y al neonato, al final del embarazo a:
  - posible aumento del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que podría ocurrir incluso a dosis muy bajas;
  - inhibición de las contracciones uterinas dando lugar a un parto prolongado o con retraso.

### *Lactancia*

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. Se sabe que AAS se excreta en la leche

materna en cantidades limitadas. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

#### *Fertilidad*

No hay datos de fertilidad con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico. En estudios realizados en animales clopidogrel no ha mostrado alteraciones en la fertilidad. No se sabe si el AAS puede alterar la fertilidad.

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

La influencia de la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

### **4.9 Reacciones adversas**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 42.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 30.000 pacientes fueron tratados clopidogrel y AAS, y más de 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. Los efectos adversos clínicamente relevantes observados en cuatro importantes estudios, el estudio CAPRIE (un estudio que compara clopidogrel solo con AAS), y los estudios CURE, CLARITY y COMMIT (estudios que comparan clopidogrel más AAS con AAS solo) se exponen a continuación. En general, clopidogrel 75 mg/día fue similar 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 similar para clopidogrel y AAS.

En el estudio CURE, no se observó un mayor número de hemorragias graves con clopidogrel más 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. 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 más AAS, y del 6,3% para AAS solo.

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel más AAS vs. grupo con AAS sólo. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. 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.

#### *Tabla de reacciones adversas*

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas con clopidogrel solo, con AAS solo\* o con clopidogrel en combinación con AAS, 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
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, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico*, enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, agravamiento de los síntomas alérgicos de las alergias a alimentos* hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*, Hipoglucemia*, gota* (ver sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia*, gota* (ver sección 4.4)
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	Pérdida auditiva* o tinitus*
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, edema pulmonar no cardiogénico con el uso crónico y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida al ácido acetil salicílico*, neumonia eosinofílica
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. úlcera gastro-duodenal/perforaciones*; Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), síntomas del tracto

				gastrointestinal superior*como gastralgia (ver sección 4.4), estomatitis. trastornos gastrointestinales superiores: (esofagitis, úlcera esofágica, perforación, gastritis erosiva, duodenitis erosiva; úlcera gastro-duodenal/perforaciones*);trastornos gastrointestinales inferiores: (ulceras del intestino delgado [yeyuno e íleon] y del intestino grueso [colon y recto], colitis y perforación intestinal)*; síntomas del tracto gastrointestinal superior*como gastralgia (ver sección 4.4); estas reacciones GI relacionadas con AAS pueden o no estar asociadas a hemorragia y pueden aparecer a cualquier dosis de ácido acetil salicílico y en pacientes con y sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos GI graves*. Colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica),
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, daño hepático principalmente hepatocelular*,hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas*, 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, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios		Hematuria		Insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con insuficiencia renal existente, descompensación cardiaca, síndrome nefrítico o tratamiento concomitante con diuréticos)*, glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Sangrado en el lugar de inyección.			Fiebre

administración				
Exploraciones complementarias		Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas.		

\* Información reportada en la información publicada para AAS con frecuencia “no conocida”.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No existe información en relación a sobredosis por la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico.

**Clopidogrel:** La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia 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.

**AAS:** Los siguientes síntomas se asocian a intoxicación moderada: mareos, dolor de cabeza, tinitus, confusión y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor de estómago)

Con intoxicación severa, aparecen trastornos graves del equilibrio ácido-base. Hiperventilación inicial conduce a alcalosis respiratoria. Consecuentemente aparece acidosis respiratoria como resultado de un efecto supresor del centro respiratorio. Una acidosis metabólica también se produce debido a la presencia de salicilatos. Dado que en niños, lactantes y bebés se ha visto frecuentemente sólo en una etapa tardía de intoxicación, ellos normalmente ya han alcanzado el estado de acidosis.

Los siguientes síntomas también puede aparecer: hipertermia y sudoración que conducen a deshidratación, inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. Depresión del sistema nervioso que puede llegar a coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es 25-30 g. Una concentración de salicilatos en plasma alrededor de 300 mg/l (1.67 mmol/l) sugiere intoxicación.

Puede aparecer edema pulmonar no cardiogénico por sobredosis aguda y crónica de ácido acético salicílico (ver sección 4.8).

Si se ingiere una dosis tóxica es necesario acudir al hospital. Con intoxicación moderada se puede intentar inducir al vómito, si esto falla, está indicado el lavado gástrico, después se administra carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Está indicado la alcalinización de la orina (250 mmol bicarbonato sódico durante 3 horas) mientras se monitoriza el pH de la orina. Hemodiálisis es el tratamiento preferente en caso de una intoxicación grave. Tratar otros signos de intoxicación sintomáticamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC:B01AC30.

### *Mecanismo de acción*

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 adenosindifosfato (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 medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

### *Efectos farmacodinámicos*

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.

El ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria por inhibición irreversible de la prostaglandina ciclooxigenasa y además inhibe la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, un inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Este efecto permanece durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno podría inhibir el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina a dosis bajas cuando se administran concomitantemente. En un estudio en el que se administró una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o los 30 minutos posteriores a una aspirina de liberación inmediata (81 mg), se observó una disminución del efecto de la aspirina sobre la formación de tromboxano o sobre la agregación plaquetaria. No obstante, siendo estos datos limitados y dada la poca certeza de la extrapolación de datos *ex vivo* a la situación clínica, no se puede concluir que esto se produzca por el uso habitual de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente significativo por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

### *Eficacia y seguridad clínica*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel más AAS en tres ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 61.900 pacientes: en los ensayos CURE, CLARITY y COMMIT, se comparaba clopidogrel más aspirina frente a AAS, ambos tratamientos se administraban en combinación con otros tratamientos estándar.

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 cardíacos 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) más AAS (75-325 mg una vez al día) o AAS sólo (N=6.303), (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 más AAS y AAS sólo 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 de clopidogrel más AAS y de 719 (11,4%) en el grupo de AAS, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 20% (IC 95% de 10%-28%;  $p = 0,00009$ ) para el grupo de clopidogrel más AAS [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, y 9-12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel más 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 de clopidogrel más AAS y de 1.187 (18,8%) en el grupo de AAS, con una RRR del 14% (IC 95% de 6-21%,  $p = 0,0005$ ) para el grupo de clopidogrel más AAS. Este beneficio fue debido principalmente a la reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM [287 (4,6% en el grupo de clopidogrel más AAS y 363 (5,8%) en el grupo de AAS]. 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 posthoc 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.

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,  $n=1.752$ ) más AAS o AAS solo ( $n=1.739$ ), (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 más AAS y el 21,7% en el grupo tratado con AAS solo 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) más AAS (162 mg/día), o AAS solo (162 mg/día) (n= 22.891) 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 más AAS 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.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la aterosclerosis coronaria (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Clopidogrel:

#### *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 inalterado (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.

#### *Biotransformación*

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.

La  $C_{max}$  del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras

cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La  $C_{max}$  aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

#### *Eliminación*

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con  $^{14}C$  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*

CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxoclopidogrel. 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 no son funcionales. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan la mayoría de la función reducida de los alelos en Caucásicos (85%) y en Asiáticos (99%) metabolizadores lentos. Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, tal y como se ha definido previamente. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de Caucasianos, el 4% de Negros y el 14% de Chinos. Se dispone de análisis para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

Un estudio cruzado, en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos de metabolizadores de CYP2C19 (ultrarápido, rápido, intermedio y lento), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiplaquetarias utilizando 300 mg seguidos de 75 mg/día y 600 mg seguidos de 150 mg/día, cada uno durante un total de 5 días (estado estable). No se observó ninguna diferencia sustancial en la exposición al metabolito activo y la media de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP), entre los metabolizadores ultrarápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo fue reducida en un 63-71% comparado con los metabolizadores rápidos. Después del régimen de dosificación de 300 mg/75 mg, las respuestas antiplaquetarias se redujeron en los metabolizadores lentos con un IAP medio (5  $\mu$ M ADP) del 24% (24 horas) y el 37% (Día 5) en comparación con los metabolizadores rápidos con un IAP del 39% (24 horas) y el 58% (Día 5) y los metabolizadores intermedios con el 37% (24 horas) y el 60% (Día 5). Cuando los metabolizadores lentos recibieron el régimen de 600 mg/150 mg, la exposición al metabolito activo fue mayor que con el régimen de 300 mg/75 mg. Además, el IAP fue el 32% (24 horas) y el 61% (Día 5), los cuales fueron superiores a los de los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg, y fueron similares a los otros grupos de metabolizadores CYP2C19 que estaban recibiendo el régimen de 300 mg/75 mg. No ha sido establecido un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes en los resultados de los ensayos clínicos.

Consistentemente con estos resultados, en un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos en estado estable tratados con clopidogrel, se mostró que la exposición al metabolito activo se redujo un 28% para los metabolizadores intermedios, y un 72% para metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5  $\mu$ M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9% y el 21,4%, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos. La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, randomizados, controlados. No obstante ha habido algunos análisis retrospectivos, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales hay resultados genotípicos: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON-TIMI 38 y 3 de los estudios cohorte ( Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos

cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro-vascular) o trombosis stent comparado con los metabolizadores rápidos.

En el CHARISMA y en un estudio de cohorte (Simon), se observó una tasa superior de acontecimientos, sólo en los metabolizadores lentos, en comparación con los metabolizadores rápidos.

En CURE, CLARITY, ACTIVE-A y uno de los estudios de cohorte (Trenk), no se observó ningún aumento en el número de acontecimientos basado en el estatus metabolizador.

Ninguno de estos análisis fueron de un tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados de metabolizadores lentos.

#### 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.

#### Ácido acetilsalicílico (AAS):

##### *Absorción*

Tras la absorción, el AAS en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico es hidrolizado a ácido salicílico con picos de niveles plasmáticos a la hora de la dosificación, tales niveles plasmáticos de AAS son esencialmente indetectables después de 1,5-3 horas de la dosificación.

##### *Distribución*

El AAS se une débilmente a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es bajo (10 l). Su metabolito, ácido salicílico se une fuertemente a proteínas plasmáticas pero su unión es dependiente de la concentración (no linear). A concentraciones bajas (<100 microgramos/ml), aproximadamente el 90% del ácido salicílico se une a albúmina. El ácido salicílico se distribuye ampliamente por todos los tejidos y fluidos del organismo, incluido sistema nervioso central, leche materna y tejido fetal.

##### *Biotransformación y Eliminación*

El AAS en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico se hidroliza rápidamente en plasma a ácido salicílico, con una vida media de 0,3-0,4 horas para dosis de AAS de 75 a 100 mg. El ácido salicílico se conjuga principalmente en el hígado a la forma ácido salicílico, un glucurónido fenólico, un glucurónido acil y un número de metabolitos menores. El Ácido salicílico en la combinación de clopidogrel/ácido acetilsalicílico tiene una vida media plasmática de aproximadamente 2 horas. El metabolismo del salicilato es saturable y el aclaramiento total disminuye a concentraciones séricas elevadas debido a la limitada disponibilidad del hígado a formas ácido salicílico y glucurónido fenólico. Después de dosis tóxicas (10-20 mg), la vida media plasmática

puede incrementarse a 20 horas. A dosis altas de AAS, la eliminación del ácido salicílico sigue una cinética de orden cero (es decir, el ritmo de eliminación es constante en relación con la concentración plasmática), con una vida media aparente de 6 horas o mayor. La excreción renal de la sustancia activa inalterada depende del pH urinario. Si el pH urinario es superior a 6,5, el aclaramiento renal del salicilato libre aumenta de < 5% a > 80%. Después de dosis terapéuticas, aproximadamente el 10% se encuentra excretado en orina como ácido salicílico, 75% como ácido salicílico, 10% fenólico y 5% acil-glucuronidos de ácido salicílico.

Basado en la farmacocinética y las características metabólicas de ambos compuestos, las interacciones PK clínicamente significativas son improbables.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Clopidogrel: 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 metabólicas hepáticas. 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).

Ácido salicílico: estudios a dosis únicas han mostrado que la toxicidad oral de AAS es baja. Estudios de toxicidad a dosis repetidas han mostrado que niveles superiores a 200 mg/kg/día son bien tolerados en ratas; los perros parecen ser más sensibles, probablemente debido a la alta sensibilidad de los canes a los efectos ulcerogénicos de los AINEs. No se han encontrado eventos genotóxicos o clastogénicos con AAS.

Aunque no se han realizado estudios carcinogénicos formales con AAS, ha demostrado que no es un promotor de tumores.

Datos de toxicidad en reproducción muestran que el AAS es teratógeno en varios animales de laboratorio.

La administración de inhibidores de prostaglandinas en animales ha mostrado un incremento de pérdida pre- y post- implantacional y mortalidad embrio-fetal. Además se ha notificado un incremento de la incidencia de varias malformaciones incluyendo cardiovasculares en animales que tomaron un inhibidor de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa 100 cP  
Crospovidona (tipo A)  
Ácido esteárico  
Croscarmelosa sódica  
Aceite vegetal hidrogenado  
Lauril sulfato sódico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 15 cP  
Polidextrosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Maltodextrina  
Triglicéridos de cadena media  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Carmín (E120)  
Óxido de hierro rojo (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

18 meses.

Tras la primera apertura del frasco: 30 días.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

**6.6 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters de Aluminio+desecante/Aluminio. Tamaños de envase de 14, 28, 30, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE blancos con cierre de polipropileno (PP) verde a prueba de niños con desecante. Tamaños de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE multicapa blancos con cierre de polipropileno (PP) verde a prueba de niños con desecante. Tamaños de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/006-014

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

Fecha de la primera autorización:

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

{MM/AAAA}

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

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Alemania

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Croacia

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
República Checa

TEVA UK Limited  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Reino Unido

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polonia

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hungria

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC deberá realizar las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado :

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de la nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil de beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización del riesgo) .

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

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

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVASE EXTERIOR para blisters**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 75 mg de ácido acetilsalicílico.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 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 de la vista y del alcance de los niños.

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

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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

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.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/001-003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel / Ácido acetil salicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Teva Pharma B.V:

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

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

**ENVASE EXTERIOR para frascos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 75 mg de ácido acetilsalicílico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

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

Comprimido recubierto con película

30 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 de la vista y del alcance de los niños.

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras la primera apertura del frasco utilizar en 30 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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

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.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/004-005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****Etiqueta del frasco****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 75 mg de ácido acetilsalicílico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

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

Comprimido recubierto con película

30 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 de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras la primera apertura del frasco utilizar en 30 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y 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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/004-005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**Medicamento sujeto a prescripción médica.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVASE EXTERIOR para blisters**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 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 de la vista y del alcance de los niños.

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

### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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

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.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/006-012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**Medicamento sujeto a prescripción médica.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel / Ácido acetil salicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Teva Pharma B.V:

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

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

**ENVASE EXTERIOR para frascos**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

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

Comprimido recubierto con película

30 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 de la vista y del alcance de los niños.

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras la primera apertura del frasco utilizar en 30 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

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

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.

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

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/013-014

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel / Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****Etiqueta del frasco****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico

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

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

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

Comprimido recubierto con película

30 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 de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Tras la primera apertura del frasco utilizar en 30 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y 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**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/14/942/013-014

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**Medicamento sujeto a prescripción médica.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el usuario

### **Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película EFG** clopidogrel/ácido acetilsalicílico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- 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 solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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

1. Qué es Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
3. Cómo tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva y para qué se utiliza**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contiene clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación en algunos tipos de vasos sanguíneos (llamados arterias), reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado aterotrombosis).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se administra en adultos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las arterias endurecidas que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva en lugar de dos medicamentos por separado, clopidogrel y AAS, para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos ya que usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “ataque cardiaco” (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.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

##### **No tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a otros productos denominados antiinflamatorios no esteroideos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o inflamación de músculos y articulaciones.
- Si padece una combinación de asma, goteo nasal (moqueo) y pólipos (un tipo de crecimiento de tejido en la nariz).
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro.
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.
- Si sufre una enfermedad grave de riñón.
- Si se encuentra en el último trimestre del embarazo

## Advertencias y precauciones

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- si tiene riesgo de sufrir una hemorragia 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).
  - se va a someter 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.
- si tiene historia de asma o reacciones alérgicas Incluyendo cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.
- si tiene gota.

Durante el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- Informe a su médico:
  - si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - si tiene dolores estomacales o abdominales o hemorragias en el estómago o intestino (heces rojas o negras).
- **Informe a su médico inmediatamente** si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura trombótica trombocitopénica o PTT) que incluye 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 éste 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/Ácido acetilsalicílico Teva no está pensado para ser administrado a niños ni adolescentes menores de 18 años. Existe una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico (AAS) y el Síndrome de Reye cuando se administran productos con AAS a niños o adolescentes con infección viral. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.

## Toma de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva o viceversa.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- anticoagulantes orales, medicamentos utilizados para reducir la coagulación sanguínea,
- AAS u otros antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago,

- metotrexato, un medicamento utilizado para tratar una enfermedad de las articulaciones grave (artritis reumatoide) o enfermedad de la piel (psoriasis),
- probenecid, benzobromarona o sulfpirazona, medicamentos utilizados para tratar la gota.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas o por hongos,
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión
- carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro medicamento antiagregante,

**Debe interrumpir** otro tratamiento con clopidogrel mientras esté tomando Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva.

Una dosis de AAS administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado de AAS en otras circunstancias debe consultarse con su médico o farmacéutico.

### **Toma de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva con los alimentos y bebidas**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva puede tomarse con y sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

**NO** tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva durante el tercer trimestre de embarazo.

Es preferible no tomar este medicamento durante el primer y segundo trimestre de embarazo.

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

**No debe** amamantar a su hijo mientras utiliza este medicamento.

Si usted está en periodo de lactancia o planea amantar a su hijo, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva no debería afectar su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

### **Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

## **3. Cómo tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva al día, administrado por vía oral, con un vaso de agua, con o sin alimentos.

Debe tomar su medicamento a la misma hora cada día.

Dependiendo de su situación, su médico determinará el tiempo que usted necesita tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva. Si usted ha sufrido un ataque cardiaco, éste debe prescribirse durante al menos cuatro semanas. De todas formas deberá tomarlo durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

**Si toma más Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva del que debe**

**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/Ácido acetilsalicílico Teva**

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva, 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 un comprimido olvidado.

**Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

**No interrumpa su tratamiento a menos que se lo indique su médico.** Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si su médico le ha dicho que interrumpa su tratamiento temporalmente, pregúntele cuando comenzararlo de nuevo.

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/Ácido acetilsalicílico Teva puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- Fiebre, signos de infección o cansancio extremo. 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 “Advertencias y precauciones”).
- 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 que se ha visto con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva es 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/Ácido acetilsalicílico Teva**

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 “Advertencias y precauciones”).

**Otros efectos adversos son:**

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- diarrea
- dolor abdominal
- indigestión o ardor.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- dolor de cabeza
- úlcera de estómago
- vómitos
- náuseas
- estreñimiento
- exceso de gases en el estómago o intestino
- erupciones
- picor
- mareo
- sensación de hormigueo y entumecimiento.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):**

- vértigo.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

- ictericia
- ardor de estómago y/o esófago
- dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda
- fiebre
- dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos
- reacciones alérgicas generalizadas ( por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general repentino hasta desvanecimiento)
- hinchazón de la boca
- ampollas en la piel
- alergia en la piel
- inflamación de la boca (estomatitis)
- disminución de la presión arterial
- confusión
- alucinaciones
- dolor articular
- dolor muscular
- cambios en el sabor de las comidas
- inflamación de los vasos pequeños.

**Efectos adversos de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- úlcera perforada
- zumbido en los oídos
- pérdida de audición
- reacciones alérgicas súbitas y con peligro para la vida
- enfermedad del riñón
- azúcar bajo en sangre
- gota (enfermedad con dolor que cursa con inflamación de las articulaciones causada por cristales de ácido úrico)
- empeoramiento de las alergias alimentarias.

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

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

## 5. Conservación de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón, frasco y blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento 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 de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- Los principios activos son clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Cada comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 75 mg de ácido acetilsalicílico.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa 100 cP, crospovidona (tipo A), ácido esteárico, croscarmelosa sódica, aceite vegetal hidrogenado y lauril sulfato sódico.
  - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, polidextrosa, dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo quinolina (E104), talco, maltodextrina, triglicéridos de cadena media y óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Clopidogrel /Ácido acetyl salicílico Teva 75 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película con forma capsular de color amarillo. Los comprimidos tienen una longitud de 14,0 mm y una anchura de 6,8 mm.

Clopidogrel / Ácido acetyl salicílico Teva se suministra en blíster en tamaños de envase de 14, 28 y 30 comprimidos recubiertos con película o en frascos en tamaño de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Países Bajos

Responsable de la fabricación:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13

4042 Debrecen  
Hungria

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Reino Unido

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polonia

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Alemania

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Croacia

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti  
filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

## Prospecto: información para el usuario

### Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película EFG clopidogrel/ácido acetilsalicílico

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- 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 solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
3. Cómo tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva y para qué se utiliza

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva contiene clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre y se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación en algunos tipos de vasos sanguíneos (llamados arterias), reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado aterotrombosis).

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva se administra en adultos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos en las arterias endurecidas que puede provocar efectos aterotrombóticos (como infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte).

Se le ha prescrito Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva en lugar de dos medicamentos por separado, clopidogrel y AAS, para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos ya que usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “ataque cardiaco” (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.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

##### No tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si es alérgico a otros productos denominados antiinflamatorios no esteroideos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o inflamación de músculos y articulaciones.
- Si padece una combinación de asma, goteo nasal (moqueo) y pólipos (un tipo de crecimiento de tejido en la nariz).
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro.
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.
- Si sufre una enfermedad grave de riñón.
- Si se encuentra en el último trimestre del embarazo

## Advertencias y precauciones

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- si tiene riesgo de sufrir una hemorragia 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).
  - se va a someter 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.
- si tiene historia de asma o reacciones alérgicas Incluyendo cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.
- si tiene gota.

Durante el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva:

- Informe a su médico:
  - si tiene prevista una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - si tiene dolores estomacales o abdominales o hemorragias en el estómago o intestino (heces rojas o negras).
- **Informe a su médico inmediatamente** si desarrolla un trastorno (también conocido como Púrpura trombótica trombocitopénica o PTT) que incluye 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 éste 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/Ácido acetilsalicílico Teva no está pensado para ser administrado a niños ni adolescentes menores de 18 años. Existe una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico (AAS) y el Síndrome de Reye cuando se administran productos con AAS a niños o adolescentes con infección viral. El síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que puede ser fatal.

## Toma de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva o viceversa.

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- anticoagulantes orales, medicamentos utilizados para reducir la coagulación sanguínea,
- AAS u otros antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago,

- metotrexato, un medicamento utilizado para tratar una enfermedad de las articulaciones grave (artritis reumatoide) o enfermedad de la piel (psoriasis),
- probenecid, benzobromarona o sulfpirazona, medicamentos utilizados para tratar la gota.
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos utilizados para tratar las infecciones bacterianas o por hongos,
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión
- carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro medicamento antiagregante,

**Debe interrumpir** otro tratamiento con clopidogrel mientras esté tomando Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva.

Una dosis de AAS administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado de AAS en otras circunstancias debe consultarse con su médico o farmacéutico.

### **Toma de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva con los alimentos y bebidas**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva puede tomarse con y sin alimentos.

### **Embarazo y lactancia**

**NO** tome Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva durante el tercer trimestre de embarazo.

Es preferible no tomar este medicamento durante el primer y segundo trimestre de embarazo.

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

**No debe** amamantar a su hijo mientras utiliza este medicamento.

Si usted está en periodo de lactancia o planea amantar a su hijo, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva no debería afectar su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

### **Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva 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.

## **3. Cómo tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva al día, administrado por vía oral, con un vaso de agua, con o sin alimentos.

Debe tomar su medicamento a la misma hora cada día.

Dependiendo de su situación, su médico determinará el tiempo que usted necesita tomar Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva. Si usted ha sufrido un ataque cardíaco, éste debe prescribirse durante al menos cuatro semanas. De todas formas deberá tomarlo durante el tiempo que su médico continúe prescribiéndoselo.

**Si toma más Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva del que debe**

**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/Ácido acetilsalicílico Teva**

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva, 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 un comprimido olvidado.

**Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

**No interrumpa su tratamiento a menos que se lo indique su médico.** Contacte con su médico o farmacéutico antes de dejar de tomar este medicamento.

Si su médico le ha dicho que interrumpa su tratamiento temporalmente, pregúntele cuando comenzararlo de nuevo.

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/Ácido acetilsalicílico Teva puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

- Fiebre, signos de infección o cansancio extremo. 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 “Advertencias y precauciones”).
- 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 que se ha visto con Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva es 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/Ácido acetilsalicílico Teva**

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 “Advertencias y precauciones”).

**Otros efectos adversos son:**

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- diarrea
- dolor abdominal
- indigestión o ardor.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

- dolor de cabeza
- úlcera de estómago
- vómitos
- náuseas
- estreñimiento
- exceso de gases en el estómago o intestino
- erupciones
- picor
- mareo
- sensación de hormigueo y entumecimiento.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):**

- vértigo.

**Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

- ictericia
- ardor de estómago y/o esófago
- dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda
- fiebre
- dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos
- reacciones alérgicas generalizadas ( por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general repentino hasta desvanecimiento)
- hinchazón de la boca
- ampollas en la piel
- alergia en la piel
- inflamación de la boca (estomatitis)
- disminución de la presión arterial
- confusión
- alucinaciones
- dolor articular
- dolor muscular
- cambios en el sabor de las comidas
- inflamación de los vasos pequeños.

**Efectos adversos de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- úlcera perforada
- zumbido en los oídos
- pérdida de audición
- reacciones alérgicas súbitas y con peligro para la vida
- enfermedad del riñón
- azúcar bajo en sangre
- gota (enfermedad con dolor que cursa con inflamación de las articulaciones causada por cristales de ácido úrico)
- empeoramiento de las alergias alimentarias.

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

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

## **5. Conservación de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón, frasco y blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento 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 de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Clopidogrel/Ácido acetilsalicílico Teva**

- Los principios activos son clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Cada comprimido contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrogenosulfato) y 100 mg de ácido acetilsalicílico.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa 100 cP, crospovidona (tipo A), ácido esteárico, croscarmelosa sódica, aceite vegetal hidrogenado y lauril sulfato sódico.
  - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, polidextrosa, dióxido de titanio (E171), laca de aluminio amarillo quinolina (E104), talco, maltodextrina, triglicéridos de cadena media y óxido de hierro amarillo (E172), carmín (E120), óxido de hierro rojo (E172)

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

Clopidogrel /Ácido acetyl salicílico Teva 75 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película con forma capsular de color rosa claro a rosa. Los comprimidos tienen una longitud de 14,0 mm y una anchura de 6,8 mm.

Clopidogrel / Ácido acetyl salicílico Teva se suministra en blíster en tamaños de envase de 10, 14, 28, 30, 50, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película o en frascos en tamaño de envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización:

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

Responsable de la fabricación:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hungria

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne  
East Sussex, BN22 9AG  
Reino Unido

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305  
74770 Opava-Komarov  
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polonia

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Alemania

Pliva Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Croacia

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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