

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrocloruro).

Excipientes:

Cada comprimido recubierto con película contiene 13 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color rosa, redondo y ligeramente convexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado:

- Pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

Para mayor informacion ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada
Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg con o sin alimentos.
- Farmacogenética
La metabolización lenta mediante el CYP2C19 se asocia a una disminución de la respuesta a clopidogrel. Todavía no se ha determinado la pauta posológica óptima para metabolizadores lentos (ver sección 5.2).
- Población pediátrica
Clopidogrel no debe utilizarse en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).
Aún no ha sido establecida la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes menores de 18 años.
- Insuficiencia renal
La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).

- Insuficiencia hepática
La experiencia terapéutica en pacientes con enfermedad hepática moderada que pueden presentar diátesis hemorrágica es limitada (ver sección 4.4).

Forma de administración

Por vía oral.

Puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia y trastornos hematológicos

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

Si el paciente se va a someter a una intervención quirúrgica programada y temporalmente no se desea un efecto antiagregante, la administración de clopidogrel se debe suspender 7 días antes de la intervención. Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deben informar a su médico y a su odontólogo de que están tomando clopidogrel. Clopidogrel prolonga el tiempo de hemorragia y se debe administrar con precaución en pacientes que presenten lesiones propensas a sangrar (especialmente las gastrointestinales e intraoculares).

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

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

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

Infarto cerebral isquémico reciente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad a metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas 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).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales: no se recomienda la administración concomitante de clopidogrel y anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.4). 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: clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó significativamente el tiempo de sangría producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). No obstante, clopidogrel y AAS se han administrado de forma concomitante durante un período de hasta 1 año (ver sección. 5.1).

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

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

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

Otros tratamientos concomitantes: Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo en el CYP2C19, sería esperable que el uso de 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 4.4 y 5.2).

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

Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):

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 un 21% (dosis de mantenimiento). Es de esperar que esomeprazol tenga una interacción similar con clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales, se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol (ver sección 4.4).

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 puede administrarse con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de 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 y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de

clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital, o estrógenos.

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

Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que el ácido carboxílico, metabolito de clopidogrel, podría inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podría provocar potencialmente el aumento de los niveles plasmáticos de medicamentos, tales como fenitoína, tolbutamida y AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 embrionariofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

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. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Clopidogrel Qualimed.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado que clopidogrel altere la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

En el ensayo CLARITY, se produjo un aumento general de hemorragias en el grupo de clopidogrel mas AAS vs. grupo placebo mas AAS. 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 tratamiento fibrinolítico con heparina.

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

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

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

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

4.9 Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado. No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, la transfusión de plaquetas puede revertir los efectos de clopidogrel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel debe metabolizarse a través del CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión del adenosindifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ 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.

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

En un estudio de escalado de dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses con riesgo de trombosis (PICOLÓ), se evaluó clopidogrel a dosis consecutivas de 0,01, 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes, y 0,15 mg/kg sólo en neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg consiguió un porcentaje medio de inhibición del

49,3% (5 µM agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de adultos que toman 75 mg/día de Plavix.

En un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (CLARINET), con 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con enfermedad cardiaca congénita cianótica paliada con una fistula arteriopulmonar sistémica, se aleatorizaron para recibir 0,2 mg/kg (n=467) o placebo (n=439) junto con terapia anterior concomitante hasta la segunda intervención. El tiempo medio entre la paliación con la fistula y la primera administración del fármaco del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitantemente ASA (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el criterio principal de muerte, trombosis de fistula o intervención cardiaca antes de los 120 días de edad después de un acontecimiento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo con clopidogrel y 90 [20,5 %] para el grupo placebo (ver sección 4.2). Hemorragia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ambos grupos clopidogrel y placebo; sin embargo no hubo diferencia significativa en el índice de hemorragia entre los dos grupos. En un seguimiento de seguridad a largo plazo de este estudio, 26 pacientes con la fistula colocada todavía con un año de edad recibieron clopidogrel hasta los 18 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante este seguimiento a largo plazo.

Los estudios CLARINET y PICOLO se realizaron utilizando una solución de clopidogrel. En un estudio de biodisponibilidad relacionado en adultos, la solución de clopidogrel mostró un índice de absorción similar o ligeramente superior del principal metabolito circulante (inactivo) comparado con el comprimido autorizado.

La Agencia Europea de medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Clopidogrel en uno o varios subconjuntos de población pediátrica para la prevención de acontecimientos tromboembólicos (ver sección 4.2 para información sobre uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

Clopidogrel es ampliamente metabolizado en el hígado. *In vitro* e *in vivo*, clopidogrel se metaboliza principalmente a través de dos rutas metabólicas: una mediada por estearasas 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-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan de los alelos de función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos(99%). 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, como se define antes.Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 . son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Existen pruebas 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 (ultrarrápido, 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 ultrarrápidos, 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 se ha establecido, en los ensayos con resultados clínicos, un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes.

Consistentemente con estos resultados, un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado estacionario, 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 estudios prospectivos, aleatorizados, 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) y TRITON TIMI 38 (n=1477) así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON TIMI 38 y en 3 de los estudios de 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 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 fue de un tamaño adecuado como 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos). No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica. Se ha observado que clopidogrel no ejerce ningún efecto sobre la fertilidad de las

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Silice coloidal anhidra
Crosovidona (tipo A)
Macrogol 6000
Aceite de ricino hidrogenado

Cubierta pelicular:

Hidroxipropilcelulosa (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Oxido de hierro rojo (E172)
Talco
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cajas de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película en blisters de OPA/Al/PVC-al..
Blister calendario OPA / Al / PVC – Al de 7, 14, 28, 56, 84 comprimidos recubiertos con película
Cajas de dosis unitarias de 30x1 y 50x1 comprimidos recubiertos con película en blister perforado de OPA / Al / PVC-Al.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/559/001-016

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

Fecha de la primera autorización: 21 de septiembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

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

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DE LA(S) AUTORIZACIÓN(CIONES) DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Strasse 5
27472 Cuxhaven
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Medicamento sujeto a prescripción médica (vea Anexo I: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO)

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

No procede

• OTRAS CONDICIONES

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, incluida en el módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de gestión de riesgos

No se ha presentado el plan de gestión de riesgos. La solicitud esta basada en el producto medicinal de referencia, por el que no se han identificado las actividades adicionales sobre la seguridad requeriendo minimización de riesgos

IPSS:

La presentación programada de los IPSS para Clopidogrel Qualimed comprimidos recubiertos con película debe seguir el programa del IPS del medicamento de referencia.

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Clopidogrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrocloruro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene aceite de ricino hidrogenado.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película - blister calendario

14 comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película - blister calendario

28 comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película - blister calendario

30 comprimidos recubiertos con película

30x1 comprimidos recubiertos con película

50 comprimidos recubiertos con película

50x1 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película - blister calendario

84 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película - blister calendario

90 comprimidos recubiertos con película

100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

7 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/001

14 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/002

28 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/003

30 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/004

50 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/005

56 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/006

84 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/007

90 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/008

100 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/009

30x1 comprimidos recubiertos con película: EU/1/09/559/010

50x1 comprimidos recubiertos con película : EU/1/09/559/011

7 comprimidos recubiertos con película - blister calendario: EU/1/09/559/012

14 comprimidos recubiertos con película - blister calendario: EU/1/09/559/013

28 comprimidos recubiertos con película - blister calendario: EU/1/09/559/014

56 comprimidos recubiertos con película - blister calendario: EU/1/09/559/015

84 comprimidos recubiertos con película - blister calendario: EU/1/09/559/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Clopidogrel Qualimed 75 mg

Medicamento Con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER (Cajas de 7, 14, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 84, 90 y 100)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Qualimed 75 mg comprimidos recubiertos con película

Clopidogrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Qualimed

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLISTER CALENDARIO (Cajas de 7, 14, 28, 56 y 84)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel Qualimed 75 mg comprimidos recubiertos con película

Clopidogrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Qualimed

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS**Días Calendario:**

LU
MA
MI
JU
VI
SA
DO

Semana 1

Semana 2 (para envases de 14, 28, 56, 84)

Semana 3 (para envases de 28, 56, 84)

Semana 4 (para envases de 28, 56, 84)

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Clopidogrel Qualimed 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG Clopidogrel

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. QUÉ ES CLOPIDOGREL QUALIMED Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Clopidogrel Qualimed 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, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

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

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

- Usted sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterotrombosis), y
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica

2. ANTES DE TOMAR CLOPIDOGREL QUALIMED

No tome Clopidogrel Qualimed:

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

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

Tenga especial cuidado con Clopidogrel Qualimed

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

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

Durante el tratamiento con Clopidogrel Qualimed:

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

Clopidogrel Qualimed no debe administrarse a niños ni adolescentes.

Uso de otros medicamentos

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

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

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- anticoagulante orales, medicamentos utilizados para disminuir la coagulación sanguínea,
- antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
- heparina, o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
- omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos para tratar las infecciones bacterianas y fúngicas.
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario.

Una dosis de ácido acetilsalicílico (sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre) administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en un periodo de 24

horas), , no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

Toma de Clopidogrel Qualimed con los alimentos y bebidas

Clopidogrel Qualimed puede tomarse con y sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo..

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

No debe dar el pecho mientras esté tomando este medicamento.

Si esta usted dando el pecho o planea hacerlo, comuníquese a su médico antes de tomar este medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Clopidogrel Qualimed altere su capacidad de conducir o manejar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Clopidogrel Qualimed

Clopidogrel Qualimed contiene aceite de ricino hidrogenado.

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

3. CÓMO TOMAR CLOPIDOGREL QUALIMED

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

La dosis normal es de un comprimido de 75 mg de Clopidogrel Qualimed al día, administrado por vía oral, con o sin alimentos, y a la misma hora cada día.

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

Si toma más Clopidogrel Qualimed del que debiera

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

Si olvidó tomar Clopidogrel Qualimed

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

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

Para los tamaños de envase de 7,14,28,56,84 comprimidos (blister calendario), se puede comprobar el día que tomó el último comprimido de Clopidogrel Qualimed refiriéndose al calendario impreso en el blister.

Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel Qualimed

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La frecuencia de posibles efectos adversos que se relaciona a continuación esta definida utilizando la siguiente convención:

- muy frecuentes (afectan a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)
- raros (afectan a entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raros (afectan a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia desconocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:

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

El efecto adverso más frecuente notificado es la hemorragia.

La hemorragia puede aparecer en el estómago o intestino, magulladuras, hematomas (sangrado anormal o moratones bajo la piel), hemorragia nasal, sangre en orina. También se han notificado un reducido número de casos de: hemorragia de los vasos sanguíneos de los ojos, hemorragia intracraneal, pulmonar o de articulaciones.

Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando Clopidogrel Qualimed

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

Otros efectos adversos notificados son:

Efectos adversos frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes: dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, escozor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

Efectos adversos raros: vértigo.

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE CLOPIDOGREL QUALIMED

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

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

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

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 no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Clopidogrel Qualimed

El principio activo es clopidogrel. Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrocloruro).

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, silice coloidal anhidra, crospovidona (tipo A), macrogol 6000, aceite de ricino hidrogenado e
- Recubrimiento del comprimido: hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), oxido de hierro rojo (E172), talco y propilenglicol.

Aspecto del Clopidogrel Qualimed y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película son rosa, redondo y ligeramente convexo.

Cajas de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película en blister están disponibles.

Cajas de 7, 14, 28, 56, 84 comprimidos recubiertos con película en blister calendario están disponibles.

Cajas de 30x1 y 50x1 comprimidos recubiertos con película en blisters monodosis perforados están disponibles.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Qualimed, 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Francia

Responsables de la fabricación

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

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

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Bulgaria
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika
MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Greece
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L.
tel: + 34 93 3786400

France
Qualimed
Tel: +33 4 37 25 75 00

Ireland
Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Aliphar +353 1 4041600

Ísland
Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354 5503300

Italia
Mylan S.p.A

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Hungary
Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta
George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland
Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge
Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

Polska
Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal
Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika
Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland
Mylan OY

Tel: +39/02-61246921

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Cyprus

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom

Generics [UK] Ltd trading as Mylan
Tel: +44 1707 853000

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.