

**ANEXO I**

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

*Medicamento con autorización anulada*

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 3,80 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- 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.
- Pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
  - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).
  - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.

Para mayor información ver sección 5.1.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

- Adultos y pacientes de edad avanzada  
Clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg.

En pacientes con síndrome coronario agudo:

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

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

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

Si se olvida una dosis:

- Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma, los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
  - Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.
- Población pediátrica  
Clopidogrel no se debe utilizar en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).
  - 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 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.

### **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 rápidamente 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 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 AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia como pentoxifilina (ver sección 4.5). 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.

#### *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 prolongación del 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 debe interrumpirse.

#### *Infarto cerebral isquémico reciente*

Debido a la falta de datos, no se puede recomendar 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).

#### *Sustratos del CYP2C8*

Se requiere precaución en pacientes tratados de forma concomitante con clopidogrel y medicamentos sustratos del CYP2C8 (ver sección 4.5).

#### *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.

#### *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).

#### Excipiente(s)

##### *Aceite de castor*

Clopidogrel ratiopharm GmbH contiene aceite de ricino hidrogenado que puede producir molestias de estómago y diarrea.

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

*Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:* Existe un riesgo incrementado de hemorragia debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

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

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

*Trombolíticos:* la seguridad de la administración concomitante de clopidogrel y agentes trombolíticos fibrino o no fibrino específicos y heparinas se estudió en pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. La incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue similar a la observada cuando

se administraron concomitantemente agentes trombolíticos y heparina junto con AAS (ver sección 4.8).

*AINEs:* en un estudio 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).

*ISRSs:* como los ISRSs afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRSs con clopidogrel debe realizarse con precaución.

*Otros tratamientos concomitantes:*

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 secciones 4.4 y 5.2).

Entre los medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP2C19 se incluyen, por ejemplo omeprazol y esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina y efavirenz.

Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo del clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamientos antirretrovirales (TAR) potenciados con ritonavir o cobicistat. Aunque la importancia clínica de estos hallazgos es incierta, se han notificado casos espontáneos de pacientes infectados por el VIH tratados con TAR potenciados que han experimentado acontecimientos de reoclusión después de una desobstrucción o que han sufrido episodios de trombosis mientras recibían un tratamiento de carga con clopidogrel. La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por consiguiente, se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con TAR potenciados.

*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 estudios clínicos y observacionales, se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos 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 los ácidos del estómago como los bloqueantes H<sub>2</sub> o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

#### *Otros medicamentos:*

Se han realizado diversos estudios 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 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 del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizadas por el CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Medicamentos sustratos del CYP2C8: Clopidogrel ha mostrado un incremento a la exposición de repaglinida en voluntarios sanos. Estudios *in vitro* han mostrado un incremento en la exposición de repaglinida debido a la inhibición del CYP2C8 por el metabolito glucurónico de clopidogrel. Debido al riesgo de incremento en las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel y medicamentos metabolizados principalmente por el metabolismo del CYP2C8 (p. ej. repaglinida, paclitaxel) se debe realizar con precaución (ver sección 4.4).

Aparte de la información sobre las interacciones medicamentosas 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 que reducen el colesterol, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente 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 de precaución es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrionofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

### *Lactancia*

Se desconoce si clopidogrel se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales muestran que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

### *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**

### *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 9.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y 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 estudios clínicos así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

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

En el ensayo 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 aortocoronario, 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 más AAS vs. grupo placebo más 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 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 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). 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, 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 |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes   | Raras   | Muy raras, frecuencia no conocida*  |
|-------------------------------------|------------|---|---------|---|
| Trastornos cardíacos                |            |   |         | Síndrome de Kounis (angina alérgica vasospástica/infarto de miocardio alérgico) en el contexto de una reacción de hipersensibilidad debida a clopidogrel*   |
| Trastornos del sistema inmunológico |            |   |         | Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*, síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población japonesa)* |
| 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, ageusia   |
| 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  |

| Sistema de clasificación de órganos                 | Frecuentes   | Poco frecuentes  | Raras                      | Muy raras, frecuencia no conocida*  |
|---|--|--|----------------------------|---|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Epistaxis  |  |                            | Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, 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, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis  |
| Trastornos hepatobiliares                           |  |  |                            | Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | hematomas  | Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)  |                            | Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano. |
| Trastornos del sistema reproductivo y la mama       |  |  | Ginecomastia               |   |

| Sistema de clasificación de órganos                               | Frecuentes                        | Poco frecuentes   | Raras | Muy raras, frecuencia no conocida*  |
|---|-----------------------------------|---|-------|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                   |   |       | Hemorragia musculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                   | Hematuria   |       | Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica                        |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sangrado en el lugar de inyección |   |       | Fiebre  |
| Exploraciones complementarias                                     |                                   | Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas |       |   |

\* Información relacionada con clopidogrel de 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 [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

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.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, Código ATC: B01AC04.

#### *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 adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión

irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros 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.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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

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

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

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

En un análisis de subgrupos en función de los criterios de inclusión (IAM, ictus isquémico y EAP) el beneficio parecía superior (alcanzando significación estadística con una p=0,003) en los pacientes incluidos en el ensayo que presentaban enfermedad arterial periférica (especialmente en aquellos que también tenían historia de IAM) (RRR = 23,7 %; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto a AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR = 7,3 %; IC: -5,7 a 18,7 [p=0,258]). En los pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR = -4,0 %; IC: -22,5 a 11,7 [p=0,639]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes de 75 años.

Dado que el ensayo CAPRIE no fue diseñado para calcular la eficacia en subgrupos individuales, no está claro si las diferencias en términos de reducción del riesgo relativo entre los diferentes grupos son reales, o si son resultado del azar.

## *Síndrome coronario agudo*

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

El número de pacientes que cumplió la variable principal [muerte de origen cardiovascular (CV), IAM o ictus] fue de 582 (9,3 %) en el grupo tratado con clopidogrel y de 719 (11,4 %) en el grupo tratado con placebo, con una RRR del 20 % (IC 95 % de 10 - 28 %;  $p=0,00009$ ) para el grupo tratado con clopidogrel (RRR del 17 % cuando los pacientes fueron tratados de forma conservadora, del 29 % cuando estos fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con o sin stent y de un 10 % cuando fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG). Se previnieron nuevos eventos cardiovasculares (variable principal), con reducciones del riesgo relativo del 22 % (IC: 8,6; 33,4); 32 % (IC: 12,8; 46,4); 4 % (IC: -26,9; 26,7); 6 % (IC: -33,5; 34,3) y 14 % (IC: -31,6; 44,2) durante los intervalos del ensayo 0 - 1, 1 - 3, 3 - 6, 6 - 9, 9 - 12 meses, respectivamente. Por tanto, después de 3 meses de tratamiento, el beneficio observado en el grupo clopidogrel + AAS no se aumentó mucho más, mientras que persistió el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Desescalación de agentes inhibidores de P2Y<sub>12</sub> en SCA

El cambio de un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> más potente a clopidogrel en asociación con aspirina después de la fase aguda en SCA ha sido evaluado en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) - TOPIC y TROPICAL-SCA - con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico proporcionado por los inhibidores de P2Y<sub>12</sub> más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes se relaciona con una reducción significativa de eventos isquémicos recurrentes (incluyendo trombosis del stent aguda y subaguda (TS), infarto de miocardio (IM) y revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, una mayor reducción en la recurrencia isquémica después del SCA se observó durante los primeros días posteriores al inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis *post-hoc* demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de hemorragia con los inhibidores de P2Y<sub>12</sub> más potentes, que se producen predominantemente durante la fase de mantenimiento, después del primer mes después del SCA. Se diseñaron ensayos clínicos como el TOPIC y TROPICAL-SCA para estudiar cómo mitigar los eventos hemorrágicos manteniendo la eficacia.

#### **TOPIC** (*Tiempo de Inhibición Plaquetaria después del síndrome Coronario agudo*)

Este ensayo abierto, aleatorizado y patrocinado por el investigador incluyó pacientes con SCA requiriendo ICP. A los pacientes tratados con aspirina y un bloqueador P2Y<sub>12</sub> más potente y sin reacciones adversas en un mes se les asignó cambiar a dosis fija de aspirina más clopidogrel (terapia

antiagregante plaquetaria dual desescalada (TAPD)) o continuar su régimen farmacológico (TAPD sin cambios).

En general, se analizaron 645 de 646 pacientes con IAMEST o IAMSEST o angina inestable (TAPD desescalado (n = 322); TAPD sin cambios (n = 323)). Se realizó un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1%) en el grupo TAPD desescalado y para 318 pacientes (98,5%) en el grupo TAPD sin cambios. La media de seguimiento para ambos grupos fue de 359 días. Las características del estudio de cohortes fueron similares en los 2 grupos.

El resultado primario, un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, revascularización urgente y hemorragia BARC (Bleeding Academic Research Consortium)  $\geq 2$ , 1 año después de un SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4%) en el grupo TAPD desescalado y en 85 pacientes (26,3%) en el grupo TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ). Esta diferencia estadísticamente significativa se debió principalmente a un menor número de eventos hemorrágicos, sin diferencias en los puntos finales isquémicos ( $p = 0,36$ ), mientras que la hemorragia BARC  $\geq 2$  ocurrió con menor frecuencia en el grupo TAPD desescalado (4,0%) frente al 14,9% en el grupo TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ). Los eventos hemorrágicos definidos como todos los BARC ocurrieron en 30 pacientes (9,3%) en el grupo TAPD desescalado y en 76 pacientes (23,5%) en el grupo de TAPD sin cambios ( $p < 0,01$ ).

#### **TROPICAL-SCA** (*Prueba de capacidad de respuesta a la Inhibición Plaquetaria del Tratamiento Antiplaquetario Crónico para Síndrome Coronario Agudo*)

Este ensayo aleatorizado, abierto incluyó 2.610 pacientes con biomarcadores positivos del SCA después de una ICP exitosa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-14) (n = 1309), o prasugrel 5 o 10 mg/d (Días 0-7) y luego se desescalaron a clopidogrel 75 mg/d (Días 8-14) (n = 1309), en combinación con AAS ( $< 100$  mg/día). En el día 14, se realizó una prueba de función plaquetaria (PFT). Los pacientes con solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11,5 meses.

Los pacientes desescalados se sometieron a pruebas de hiperreactividad plaquetaria (PRP). Si la PRP  $\geq 46$  unidades, los pacientes se volvieron a escalar a prasugrel 5 o 10 mg/d durante 11,5 meses; si la PRP  $< 46$  unidades, los pacientes continuaron con clopidogrel 75 mg/día durante 11,5 meses. Por lo tanto, el brazo de desescalado guiado tenía pacientes con prasugrel (40%) o clopidogrel (60%). Todos los pacientes continuaron con aspirina y fueron seguidos durante un año.

El punto final primario (incidencia combinada de muerte CV, infarto de miocardio IM, accidente cerebrovascular y grado de sangrado BARC  $\geq 2$  a los 12 meses) se cumplió mostrando no inferioridad. Noventa y cinco pacientes (7%) en el grupo de desescalado guiado y 118 pacientes (9%) en el grupo de control ( $p$  no inferioridad = 0,0004) tuvieron un evento. El desescalado guiado no resultó en un aumento del riesgo combinado de eventos isquémicos (2,5% en el grupo de desescalado frente al 3,2% en el grupo de control,  $p$  no inferioridad = 0,0115), ni en el punto final secundario clave del grado de sangrado BARC  $\geq 2$  (5% en el grupo de desescalado frente al 6% en el grupo de control ( $p = 0,23$ )). La incidencia acumulada de todos los eventos hemorrágicos (BARC clase 1 a 5) fue del 9% (114 eventos) en el grupo de desescalado guiado frente al 11% (137 eventos) en el grupo de control ( $p = 0,14$ ).

#### *Población pediátrica*

En un estudio de escalado de dosis en 86 neonatos o lactantes hasta 24 meses con riesgo de trombosis (PICOLO), 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  $\mu$ M agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de adultos que toman 75 mg/día de Clopidogrel.

En un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (CLARINET), con 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con enfermedad cardíaca congénita cianótica paliada con una fístula 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 fístula 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 fístula 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 fístula 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.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

### Distribución

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

### 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. El metabolito activo se forma sobre todo por el CYP2C19 con contribución de varias enzimas CYP, incluyendo CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. 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 la mayoría 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. 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 (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 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 en 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), 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 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, 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 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 del comprimido:*  
Macrogol 6000  
Celulosa, microcristalina (E460)  
Crospovidona tipo A  
Aceite de ricino, hidrogenado

*Cubierta pelicular:*  
Macrogol 6000  
Etilcelulosa (E462)  
Dióxido de titanio (E171)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

Blísters de Alu/Alu con 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película envasados en estuches de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
República Checa

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

EU/1/09/541/001– Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/002– Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/003– Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/004– Estuches de cartón de 5x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/005– Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/006– Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/007– Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

EU/1/09/541/008– Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

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

Fecha de la primera autorización: 28 de julio de 2009

Fecha de la última renovación: 22 de mayo 2014

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

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

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**

Medicamento con autorización anulada

## **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

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

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

*Sistema de farmacovigilancia*

El titular de la autorización de comercialización debe garantizar 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 la todo el tiempo que permanezca en el mercado.

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

No se exige la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento en el momento de la concesión de la autorización de comercialización. No obstante, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá presentar los correspondientes informes periódicos de seguridad para este medicamento si figura 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 publicados 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)**

No procede.

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

Medicamento con autorización anulada

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

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

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

**ENVASE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

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

**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  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
50 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

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

Archie Samuel s.r.o.  
Slunná 16  
61700 Brno  
República Checa

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

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| EU/1/09/541/001 | 14 comprimidos  |
| EU/1/09/541/002 | 28 comprimidos  |
| EU/1/09/541/003 | 30 comprimidos  |
| EU/1/09/541/004 | 50 comprimidos  |
| EU/1/09/541/005 | 84 comprimidos  |
| EU/1/09/541/006 | 90 comprimidos  |
| EU/1/09/541/007 | 100 comprimidos |
| EU/1/09/541/008 | 7 comprimidos   |

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

Medicamento con autorización anulada

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

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

*Archie Samuel s.r.o.*

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el usuario

### Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG clopidogrel

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 ratiopharm GmbH y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel ratiopharm GmbH
3. Cómo tomar Clopidogrel ratiopharm GmbH
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Clopidogrel ratiopharm GmbH
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Clopidogrel ratiopharm GmbH y para qué se utiliza**

Clopidogrel ratiopharm GmbH contiene el principio activo clopidogrel, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas (también llamadas trombocitos) son unas células muy pequeñas que se agregan cuando la sangre se coagula. Los medicamentos antiagregantes plaquetarios al prevenir dicha agregación, reducen la posibilidad de que se produzcan coágulos sanguíneos (un proceso denominado trombosis).

Clopidogrel ratiopharm GmbH se administra en adultos 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 ratiopharm GmbH para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel ratiopharm GmbH**

**No tome Clopidogrel ratiopharm GmbH**

- Si es alérgico al clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- 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 ratiopharm GmbH.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Clopidogrel ratiopharm GmbH:

- 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.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.

Durante el tratamiento con Clopidogrel ratiopharm GmbH:

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

### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe administrarse a niños porque no es eficaz.

### **Toma de Clopidogrel ratiopharm GmbH con otros medicamentos**

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

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

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia como:
  - anticoagulantes 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,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario,
- un inhibidor de la recaptación de serotonina (como fluoxetina o fluvoxamina y otros fármacos del mismo tipo), medicamentos utilizados normalmente para el tratamiento de la depresión,
- omeprazol o esomeprazol, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
- fluconazol o voriconazol, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas,
- efavirenz, un medicamento para el tratamiento de las infecciones por VIH (virus de inmunodeficiencia humana),
- antirretrovirales (medicamentos para tratar la infección por el VIH),
- carbamazepina, un medicamento para tratar algunas formas de epilepsia,
- moclobemida, medicamento para la depresión,
- repaglinida, medicamento para el tratamiento de la diabetes,
- paclitaxel, medicamento para el tratamiento del cáncer.

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

#### **Toma de Clopidogrel ratiopharm GmbH con alimentos y bebidas**

Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 ratiopharm GmbH. Si se queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel ratiopharm GmbH, consulte a su médico inmediatamente ya que no se recomienda tomar clopidogrel durante el embarazo.

No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento.

Si está 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 ratiopharm GmbH altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

#### **Clopidogrel ratiopharm GmbH contiene aceite de ricino hidrogenado**

Esto puede producir molestias de estómago y diarrea.

### **3. Cómo tomar Clopidogrel ratiopharm GmbH**

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.

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

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

#### **Si toma más Clopidogrel ratiopharm GmbH 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 ratiopharm GmbH**

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel ratiopharm GmbH, pero se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento en que debía haber tomado la medicación, tome el comprimido inmediatamente y el siguiente a la hora habitual. Si se olvida durante más de 12 horas, simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel ratiopharm GmbH**

**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, este medicamento puede producir 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** notificado con clopidogrel 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 ratiopharm GmbH.**

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, aumento de las mamas en los varones.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):  
Ictericia; 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 el desvanecimiento); hinchazón de la boca; ampollas en la piel; alergia en la piel; irritación de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor o pérdida del gusto de las comidas.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):  
Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal, síntomas persistentes de bajo nivel de azúcar en la sangre.

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 Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Clopidogrel ratiopharm GmbH**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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 la caja y en el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico 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 ratiopharm GmbH**

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

Los demás componentes son (ver sección 2 “Clopidogrel ratiopharm GmbH contiene aceite de ricino hidrogenado”):

*Núcleo del comprimido:*

Macrogol 6000

Celulosa, microcristalina (E460)

Crospovidona tipo A

Aceite de ricino, hidrogenado

*Cubierta pelicular:*

Macrogol 6000

Etilcelulosa (E462)

Dióxido de titanio (E171)

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Clopidogrel ratiopharm GmbH son redondos, biconvexos, de aspecto veteado y color blanco a blancuzco. Se presentan en envases de cartón de 7, 14, 28, 30, 50, 84, 90 y 100 comprimidos en blísters de aluminio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**

Archie Samuel s.r.o.

Slunná 16

61700 Brno

República Checa

**Responsable de la fabricación**

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Strasse 3

89143 Blaubeuren

Alemania

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**

АКТАВИС ЕАД

Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49 731 402 02

**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

L-Irlanda

Tel: +353 1963 0330

**Deutschland**

ratiopharm GmbH

Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

Teva Nederland B.V.

Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus

UAB Sicor Biotech Eesti filiaal

Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS

Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**España**

ratiopharm España, S.A.  
Τέλ: +34 91 567 29 70

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 1963 0330

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007 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 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 67 26 79 11

**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 628500

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {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/>.