

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatriis 75 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos

Clopidogrel está indicado 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.

En pacientes con moderado a alto riesgo de Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACV isquémico) menor

Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en:

- Pacientes adultos con un riesgo moderado a alto de AIT (puntuación ABCD²¹ ≥4) o ACV isquémico menor (NIHSS² ≤3) dentro de las 24 horas posteriores al AIT o ACV isquémico.

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos en fibrilación auricular

- En pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

¹ Edad, presión arterial, características clínicas, duración y diagnóstico de diabetes mellitus

² Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud

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 o 600 mg. Se puede considerar una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años cuando esté prevista una intervención coronaria percutánea (ver sección 4.4). Se debe continuar el tratamiento con clopidogrel 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. Los datos de los ensayos clínicos respaldan un uso de hasta 12 meses y el beneficio máximo se observó 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 tratados médicamente 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).

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT o ACV isquémico menor:

Los pacientes adultos con moderado a alto riesgo de AIT (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACV isquémico menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel 300 mg, seguido de una dosis diaria de clopidogrel 75 mg y AAS (75 mg -100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas después del evento y continuarse durante 21 días seguido de una terapia antiplaquetaria única.

En pacientes con fibrilación auricular, clopidogrel se debe administrar como una dosis única diaria de 75 mg. En combinación con el clopidogrel hay que iniciar y mantener tratamiento con AAS (75-100 mg diarios) (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 pediátricos
Clopidogrel no debe utilizarse 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)) o inductores potentes de CYP2C19 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).

No se recomienda el uso de clopidogrel en dosis de carga de 600 mg en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y en pacientes ≥ 75 años de edad debido al aumento del riesgo de hemorragia en esta población.

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

- *Inicio de la terapia*
 - En pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, la terapia antiplaquetaria dual (y AAS) debe iniciarse no más tarde de 24 horas después de la aparición del evento.
 - No hay datos en cuanto al beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACV isquémico agudo menor o con AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).
 - En pacientes con ACV isquémico no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse solo después de los primeros 7 días del evento.
- *Pacientes con ACV isquémico no menores (NIHSS >4)*
Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de terapia antiplaquetaria dual (ver sección 4.1)
- *ACV isquémico menor reciente o AIT de riesgo moderado a alto en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención*

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes para los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes planificados para trombólisis o terapia anticoagulante. No se recomienda la terapia antiplaquetaria dual en estas situaciones.

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).

Sería esperable que el uso de medicamentos que inducen la actividad de CYP2C19 den lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y podrían potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19 (ver sección 4.5).

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).

Excipientes

Clopidogrel Viatriis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

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).

AINE: 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 AINE, en la actualidad no está claro, si se produce un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINE. Por consiguiente, la administración de clopidogrel y AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

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

Otros tratamientos concomitantes:

Inductores de CYP2C19

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inducen la actividad de esta enzima produzca un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel.

La rifampicina es un inductor potente de CYP2C19, por lo que produce un aumento en el nivel de metabolito activo de clopidogrel y una inhibición de plaquetas, aumentando especialmente el riesgo de sangrado. Como precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19 (ver sección 4.4).

Inhibidores de CYP2C19

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por 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 las 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.

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 H₂ o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Terapia antirretroviral (TARV) potenciadora:

Los pacientes con VIH tratados con terapias antirretrovirales (TARV) potenciadoras tienen un mayor riesgo de eventos vasculares.

Se ha demostrado una reducción significativa de la inhibición plaquetaria en pacientes infectados con VIH tratados con TARV potenciadas con ritonavir o con cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, ha habido notificaciones espontáneas de pacientes infectados con VIH tratados con TARV potenciada con ritonavir, que han experimentado eventos re-oclusivos después de

una desobstrucción o han sufrido eventos trombóticos bajo un programa de tratamiento con dosis de carga de clopidogrel. La inhibición plaquetaria promedio puede disminuir con el uso concomitante de clopidogrel y ritonavir. Por lo tanto, se debe desaconsejar el uso concomitante de clopidogrel con terapias potenciadas con TARV.

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 glucuronido 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.

Al igual que con otros inhibidores orales P2Y₁₂, la administración concomitante de agonistas opioides tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, presumiblemente debido a un lento vaciamiento gástrico. Se desconoce la relevancia clínica. Considere el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieran la administración concomitante de morfina u otros agonistas opioides.

Rosuvastatina: se ha demostrado que clopidogrel aumenta la exposición a rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

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 embrionario, 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 Viatris.

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 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 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 observados en los ensayos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A 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 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 más AAS (17,4%) vs. grupo placebo más AAS (12,9%). 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 de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos.

En el ensayo ACTIVE-A, el índice general de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel más AAS que el grupo de placebo más AAS (6,7% frente a 4,3%). Las hemorragias graves tuvieron un origen mayoritariamente extracraneal en ambos grupos (5,3% en el grupo de clopidogrel más AAS; 3,5% en el grupo de placebo más AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs. 1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel más AAS comparado con el grupo de placebo más AAS (1,4% frente a 0,8%, respectivamente). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos, en los índices de hemorragia fatal (1,1% en el grupo de clopidogrel más AAS y 0,7% en el grupo de placebo más AAS) y de accidente cerebrovascular hemorrágico (0,8% y 0,6% respectivamente).

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 |
| Trastornos cardíacos | | | | Síndrome 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 hipoglucemia autoinmunitaria, que puede provocar hipoglucemia grave sobre todo en pacientes con el subtipo del HLA-DR4 (más frecuente en la población japonesa)* |
| Trastornos psiquiátricos | | | | Alucinaciones, confusión |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras, frecuencia no conocida* |
|---|--|---|----------------------------|--|
| 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 |
| 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 |

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras, frecuencia no conocida* |
|---|-----------------------------------|---|--------------|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | hematomas | Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura) | | Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)), 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 aparato reproductor y de la mama | | | Ginecomastia | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | | Hematuria | | Glomerulonefritis, aumento de la creatinina sérica |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sangrado en el lugar de inyección | | | Fiebre |
| Exploraciones complementarias | | Aumento del tiempo de sangría, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas | | |

* 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 [Anexo 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: B01AC/04.

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 adenosinodifosfato (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.

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 7 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 100.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT y ACTIVE-A, 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 ≤ 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 cardíacos elevados o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N = 6.259) 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 re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 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.

Reducción de fármacos inhibidores del P2Y₁₂ en el síndrome coronario agudo

Se ha evaluado cambiar de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ más potente a clopidogrel junto con aspirina tras una fase aguda en el síndrome coronario agudo (SCA) en dos estudios aleatorizados patrocinados por el investigador (ISS) – TOPIC y TROPICAL-ACS – con datos de resultados clínicos.

El beneficio clínico que proporcionan los inhibidores del P2Y₁₂ más potentes, ticagrelor y prasugrel, en sus estudios pivotaes tiene relación con una reducción significativa en los eventos isquémicos recurrentes (incluida la trombosis del stent [TS] aguda o subaguda, el infarto de miocardio [IM] y la revascularización urgente). Aunque el beneficio isquémico fue consistente durante el primer año, se observó una mayor reducción en la recurrencia isquémica tras el SCA durante los primeros días después del inicio del tratamiento. Por el contrario, los análisis *post-hoc* demostraron aumentos significativos desde un punto de vista estadístico en cuanto al riesgo de sangrado con inhibidores del P2Y₁₂ más potentes, lo cual se producía sobre todo durante la fase de mantenimiento, tras el primer mes post-SCA. TOPIC y TROPICAL-ACS se diseñaron para estudiar la forma de mitigar los eventos de sangrado a la vez que se mantenía la eficacia.

TOPIC (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome [Duración de la inhibición plaquetario después del síndrome coronario agudo]*)

Este ensayo abierto y aleatorizado incluyó a pacientes con SCA que precisaban una intervención coronaria percutánea (ICP). A los pacientes con aspirina y un bloqueador del P2Y₁₂ más potente que no presentaron ningún evento adverso en un mes se les asignó un cambio a la dosis fija de aspirina y clopidogrel (doble terapia antiplaquetaria [DAPT] reducida) o la continuación de su farmacoterapia (DAPT sin cambios).

En total, se analizó a 645 de los 646 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o angina inestable (DAPT reducida [n=322]; DAPT sin cambios [n=323]). Se llevó a cabo un seguimiento de un año para 316 pacientes (98,1 %) del grupo de DAPT reducida y 318 (98,5 %) del grupo de DAPT sin cambios. El seguimiento medio para ambos grupos fue de 359 días. Las características de la cohorte estudiada fueron similares en los 2 grupos.

El resultado principal, una mezcla de muerte cardiovascular, apoplejía, revascularización urgente y sangrado BARC (Bleeding Academic Research Consortium [Consortio de Investigación Académica de Sangrado]) ≥ 2 en el plazo de 1 año post-SCA, se produjo en 43 pacientes (13,4 %) en el grupo de DAPT reducida y en 85 pacientes (26,3 %) en el grupo de DAPT sin cambios ($p < 0,01$). Esta diferencia significativa desde un punto de vista estadístico la provocaron especialmente menos eventos de sangrado, sin diferencias notificadas en los criterios de valoración isquémicos ($p=0,36$), mientras que el sangrado BARC ≥ 2 se produjo de forma menos frecuente en el grupo de DAPT reducida (4,0 %) frente al 14,9 % del grupo de DAPT sin cambios ($p=0,01$). Los eventos de sangrado definidos como todos los BARC se produjeron en 30 pacientes (9,3 %) en el grupo de DAPT reducida y en 76 pacientes (23,5 %) en el grupo de DAPT sin cambios ($p < 0,01$).

TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes [Pruebas de la capacidad de respuesta a la inhibición plaquetaria con el tratamiento antiplaquetario crónico para el síndrome coronario agudo]*)

Este ensayo abierto y aleatorizado incluyó a 2610 pacientes con SCA con biomarcador positivo tras una ICP de éxito. Se aleatorizó a los pacientes para recibir prasugrel a 5 o 10 mg/d (días 0-14) (n=1306) o bien prasugrel a 5 o 10 mg/d (días 0-7) y después redujeron a clopidogrel 75 mg/d (días 8-14) (n=1304) en combinación con AAS (< 100 mg/d). El día 14, se llevaron a cabo las pruebas funcionales plaquetarias. Los pacientes de solo prasugrel continuaron con prasugrel durante 11,5 meses.

Los pacientes con reducción se sometieron a pruebas de reactividad plaquetaria alta (RPA). Si la RPA ≥ 46 unidades, se volvía a aumentar a los pacientes para recibir prasugrel a 5 o 10 mg/d durante 11,5 meses; si la RPA < 46 unidades, los pacientes continuaban con clopidogrel a 75 mg/d durante 11,5 meses. Por lo tanto, el grupo de reducción guiada tenía pacientes en prasugrel (40 %) o bien en clopidogrel (60 %). Todos los pacientes continuaron con aspirina y se les sometió a seguimiento durante

un año.

El criterio de valoración principal (la incidencia combinada de muerte CV, IM, apoplejía y sangrado BARC de grado ≥ 2 a los 12 meses) se cumplió al mostrar la no inferioridad. Noventa y cinco pacientes (7 %) del grupo de reducción guiada y 118 pacientes (9 %) del grupo de control (p de no inferioridad=0,0004) presentaron un evento. La reducción guiada no provocó un riesgo combinado aumentado de eventos isquémicos (2,5 % en el grupo de reducción frente al 3,2 % en el grupo de control; p de no inferioridad=0,0115) ni en el criterio de valoración secundario principal de sangrado BARC ≥ 2 (15 %) en el grupo de reducción frente al 6 % en el grupo de control [$p=0,23$]). La incidencia acumulada de todos los eventos de sangrado (clasificación BARC de 1 a 5) fue del 9 % (114 eventos) en el grupo de reducción guiada frente al 11 % (137 eventos) en el grupo de control ($p=0,14$).

Terapia antiplaquetaria dual (TAPD) en ACV isquémico agudo menor o AIT de riesgo moderado a alto

La TAPD con la combinación de clopidogrel y AAS como tratamiento para prevenir un accidente cerebrovascular después de un ACV isquémico agudo menor o un AIT de riesgo moderado a alto se evaluó en dos estudios aleatorizados patrocinados por investigador (ISS) – CHANCE y POINT – con datos de resultados de eficacia y seguridad clínica.

CHANCE (*Clopidogrel en pacientes de alto riesgo con eventos cerebrovasculares agudos no discapacitantes*)

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo incluyó a 5.170 pacientes chinos con AIT agudo (puntuación ABCD2 ≥ 4) o accidente cerebrovascular agudo menor (NIHSS ≤ 3). Los pacientes en ambos grupos recibieron AAS con etiqueta abierta el día 1 (con una dosis que variaba de 75 a 300 mg, a criterio del médico). Los pacientes asignados al azar al grupo de clopidogrel–AAS recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel el día 1, seguida de una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel durante los días 2 a 90, y AAS a una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 21. Los pacientes asignados al azar al grupo de AAS recibieron una versión placebo de clopidogrel durante los días 1 a 90 y AAS en una dosis diaria de 75 mg durante los días 2 a 90.

El resultado primario de eficacia era cualquier evento nuevo de accidente cerebrovascular (isquémico y hemorrágico) en los primeros 90 días después de un ACV isquémico menor agudo o un AIT de alto riesgo. Esto ocurrió en 212 pacientes (8,2%) en el grupo de clopidogrel-AAS en comparación con 303 pacientes (11,7%) en el grupo de AAS (índice de riesgo [IR], 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,57 a 0,81; $P < 0,001$). El ACV isquémico se produjo en 204 pacientes (7,9%) en el grupo de clopidogrel–AAS en comparación con 295 (11,4%) en el grupo de AAS (IR, 0,67; IC del 95%, 0,56 a 0,81; $P < 0,001$). El accidente cerebrovascular hemorrágico se produjo en 8 pacientes en cada uno de los dos grupos de estudio (0,3% de cada grupo). Se produjo una hemorragia moderada o grave en siete pacientes (0,3%) en el grupo de clopidogrel–AAS y en ocho (0,3%) en el grupo de AAS ($P = 0,73$). La tasa de cualquier evento hemorrágico fue del 2,3% en el grupo de clopidogrel–AAS en comparación con el 1,6% en el grupo de AAS (IR, 1,41; IC del 95%, 0,95 a 2,10; $P = 0,09$).

POINT (*inhibición orientada a plaquetas en nuevos AIT y accidente cerebrovascular isquémico menor*)

Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo incluyó a 4.881 pacientes internacionales con AIT agudo (puntuación ABCD2 ≥ 4) o accidente cerebrovascular menor (NIHSS ≤ 3). Todos los pacientes en ambos grupos recibieron AAS con etiqueta abierta durante el día 1 al 90 (50-325 mg, dependiendo del criterio del médico tratante). Los pacientes asignados al azar al grupo de clopidogrel recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel en el día 1, seguida de 75 mg de clopidogrel por día durante los días 2 a 90. Los pacientes asignados al azar al grupo de placebo recibieron placebo de clopidogrel durante los días 1 a 90.

El resultado primario de eficacia fue una combinación de eventos isquémicos mayores (ACV isquémico, infarto de miocardio IM o muerte por un evento vascular isquémico) en el día 90. Esto ocurrió en 121 pacientes (5,0%) que recibieron clopidogrel más AAS en comparación con 160 pacientes (6,5%) que recibieron AAS solo (IR, 0,75; IC del 95%, 0,59 a 0,95; $P = 0,02$). El resultado

secundario de ACV isquémico ocurrió en 112 pacientes (4,6%) que recibieron clopidogrel más AAS en comparación con 155 pacientes (6,3%) que recibieron AAS solo (IR, 0,72; IC del 95%, 0,56 a 0,92; P = 0,01). El resultado primario de seguridad de hemorragia mayor ocurrió en 23 de 2.432 pacientes (0,9%) que recibieron clopidogrel más AAS y en 10 de 2.449 pacientes (0,4%) que recibieron AAS solo (IR, 2,32; IC del 95%, 1,10 a 4,87; P = 0,02). Se produjo una hemorragia menor en 40 pacientes (1,6%) que recibieron clopidogrel más AAS y en 13 (0,5%) que recibieron solo AAS (IR, 3,12; IC del 95%, 1,67 a 5,83; P < 0,001).

Análisis a lo largo del tiempo de CHANCE y POINT

Continuar con la TAPD más allá de los 21 días no supuso ningún beneficio de eficacia. Se realizó una distribución a lo largo del tiempo de los eventos isquémicos mayores y las hemorragias mayores por asignación de tratamiento para analizar el impacto a corto plazo a lo largo del tiempo de la TAPD.

Tabla 1- Distribución a lo largo del tiempo de eventos isquémicos mayores y hemorragias mayores por asignación de tratamiento en CHANCE y POINT

| Resultados en CHANCE y POINT | Tratamiento asignado | No. de eventos | | | |
|------------------------------|--------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Total | 1ª semana | 2ª semana | 3ª semana |
| Eventos isquémicos mayores | AAS (n=5.035) | 458 | 330 | 36 | 21 |
| | CLP+AAS (n=5.016) | 328 | 217 | 30 | 14 |
| | Diferencia AAS (n=5.035) | 130 | 113 | 6 | 7 |
| Hemorragias mayores | AAS (n=5.035) | 18 | 4 | 2 | 1 |
| | CLP+AAS (n=5.016) | 30 | 10 | 4 | 2 |
| | Diferencia | -12 | -6 | -2 | -1 |

Fibrilación auricular

Los estudios ACTIVE-W y ACTIVE-A, ensayos separados en el programa ACTIVE, incluyeron pacientes con fibrilación auricular (FA) que tenían al menos un factor de riesgo de evento vascular. Basándose en los criterios de reclutamiento, los médicos reclutaron pacientes en el ACTIVE-W si eran candidatos al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) (como warfarina). El estudio ACTIVE-A incluyó pacientes que no podían o no querían recibir tratamiento con AVK.

El estudio ACTIVE-W demostró que el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K fue mas efectivo que con clopidogrel y AAS.

El estudio ACTIVE-A (N=7.554) fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado, multicéntrico, que comparaba clopidogrel 75 mg/día + AAS (n=3.772) con placebo + AAS (N=3.782). La dosis recomendada para AAS fue de 75 a 100 mg/día. Los pacientes fueron tratados durante 5 años.

Los pacientes aleatorizados en el programa ACTIVE fueron aquellos que presentaban con FA documentada, p.e., FA permanente o al menos 2 episodios de FA intermitente en los últimos 6 meses, y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 75 años o edad de 55 a 74 años y diabetes mellitus que requiere tratamiento con medicamentos, o IAM previo, documentado, o enfermedad coronaria documentada; en tratamiento por hipertensión sistémica; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (AIT), o embolia sistémica que no afecta al SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda <45%; o trastorno vascular periférico documentado. La puntuación media CHADS₂ fue de 2,0 (rango 0-6).

Los criterios de exclusión principales para pacientes fueron documentados: úlcera péptica en los 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento plaquetario <50 x 10⁹/l); necesidad de tratamiento con clopidogrel o anticoagulantes orales (ACO); o intolerancia a cualquiera de los dos compuestos.

El setenta y tres por ciento (el 73%) de pacientes reclutados en el estudio ACTIVE-A no podían tomar AVK debido a la valoración médica, la incapacidad de cumplir con el control de INR (International Normal Ratio), la predisposición a la caída o el traumatismo craneal, o al riesgo específico de hemorragia; para el 26% de los pacientes, la decisión del médico estaba basada en la des gana del paciente de tomar AVK.

La población de pacientes incluyó un 41,8% de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6% de los pacientes tenían ≥ 75 años. Un total de 23,0% de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1% betabloqueantes, el 54,6% inhibidores de la ECA, y el 25,4% estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (periodo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular) fue 832 (22,1%) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4%) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1%; el 95% CI del 2,4% hasta 19,1%; $p=0,013$), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8%) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8%) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativa, 28,4%; IC 95%, 16,8% hasta 38,3%; $p=0,00001$).

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 μM 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 clopidogrel 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 AAS (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 cardíaca 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

In vitro, clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible 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 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 la función reducida de los alelos 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 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 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 μ 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 μ 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:

Núcleo:

Hidroxipropilcelulosa (E463)

Manitol (E421)

Crospovidona (tipo A)

Ácido cítrico monohidrato

Macrogol 6000

Celulosa microcristalina

Ácido esteárico

Fumarato estearílico de sodio

Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E464)

Lactosa monohidrato

Triacetina (E1518)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PE/PVDC-lámina de aluminio blanco.

Envases con 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dosis unitaria) 50, 50 x 1 (dosis unitaria), 56, 84, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Blísters de PA/ALU/PVC-lámina de aluminio.

Envases con 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/568/001 Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/002 Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/003 Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/004 Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/005 Estuches de cartón de 50 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/006 Estuches de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/007 Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/008 Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/009 Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/010 Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/011 Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/012 Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/013 Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/014 Estuches de cartón de 50 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/015 Estuches de cartón de 56 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/016 Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/017 Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/018 Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de PA/ALU/PVC/Aluminio

EU/1/09/568/019 Estuches de cartón de 30 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

EU/1/09/568/020 Estuches de cartón de 50 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísters de PVC/PE/PVDC/Aluminio

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

Fecha de la primera autorización: 16.10.2009

Fecha de la última renovación: 18.09.2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18.09.2020

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grecia

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLÍSTERS DE PVC/PE/PVDC-LÁMINA DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos recubiertos con película
clopidogrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa. 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
56 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
50 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/568/001-009
EU/1/09/568/019-020

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Clopidogrel Viartis 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: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE CARTÓN CON BLÍSTERS DE PA/ALU/PVC/ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos recubiertos con película
clopidogrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa. 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
56 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

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/568/010-018

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Clopidogrel Viartis 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

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos recubiertos con película
clopidogrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Clopidogrel Viatris 75 mg comprimidos recubiertos con película 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 Viatris y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel Viatris.
3. Cómo tomar Clopidogrel Viatris.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Clopidogrel Viatris.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Qué es Clopidogrel Viatris y para qué se utiliza

Clopidogrel Viatris contiene clopidogrel y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Las plaquetas son unas células muy pequeñas que se encuentran en la sangre y se agrupan 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 Viatris 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 Viatris para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:

- sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterosclerosis), y
- ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica, o
- usted ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio” (ataque al corazón). 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).
- ha experimentado síntomas de un ictus que desaparecen en un corto período de tiempo (también conocido como ataque isquémico transitorio) o un ictus isquémico de gravedad leve. Su médico también puede administrarle ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas.
- tiene un latido del corazón irregular, una enfermedad llamada “fibrilación auricular”, y no puede tomar medicamentos conocidos como “anticoagulantes orales” (antagonistas de la vitamina K) que previenen la formación de nuevos coágulos e impiden el crecimiento de los coágulos que existen. Le habrán dicho que los “anticoagulantes orales” son más eficaces que el ácido acetilsalicílico o que el uso combinado de Clopidogrel Viatris y el ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito Clopidogrel Viatris más ácido acetilsalicílico si usted no puede tomar “anticoagulantes orales” y no tiene ningún riesgo de hemorragia grave.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Clopidogrel Viatris

No tome Clopidogrel Viatris:

- Si es alérgico (hipersensible) a 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 padece 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 Viatris.

Advertencias y precauciones

Antes de empezar el tratamiento con Clopidogrel Viatris 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.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.
- Si ha tenido antecedentes de hemorragia cerebral no traumática.

Durante el tratamiento con Clopidogrel Viatris:

- 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 éste previene de la capacidad de la sangre para formar coágulos. Para cortes o heridas de poca importancia, como por ejemplo cortarse, durante el afeitado, esto no tiene importancia. No obstante, si está preocupado por su pérdida de sangre, consulte inmediatamente con su médico (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Clopidogrel Viatris

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

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

Debe informar expresamente a su médico si está tomando:

- medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia como:
 - o anticoagulante orales, medicamentos utilizados para reducir la coagulación sanguínea,
 - o antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos utilizados generalmente para tratar el dolor y/o la inflamación de músculos o articulaciones,
 - o heparina, o cualquier otro medicamento inyectable utilizado para disminuir la coagulación sanguínea,
 - o ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario,
 - o 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,
 - o rifampicina (utilizado para infecciones graves)
- omeprazol o esomeprazol, medicamentos para tratar las molestias de estómago,
- fluconazol o voriconazol, medicamentos para tratar las infecciones fúngicas,
- efavirenz u otros medicamentos antirretrovirales usados para el tratamiento de las infecciones por 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.
- opioides: si está en tratamiento con clopidogrel, debe informar a su médico antes de que le receten cualquier opioide (utilizado para tratar el dolor intenso),
- rosuvastatina (utilizada para reducir el nivel de colesterol).

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

Toma de Clopidogrel Viatris con alimentos y bebidas

Clopidogrel Viatris 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 Viatris. Si se queda embarazada mientras está tomando Clopidogrel Viatris, 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 Viatris altere su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Clopidogrel Viatris contiene lactosa

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

Clopidogrel Viatris contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, esencialmente “exento de sodio”

3. Cómo tomar Clopidogrel Viatris

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

La dosis recomendada, también para pacientes con fibrilación auricular (latido irregular), es un comprimido de 75 mg de Clopidogrel Viatris al día por vía oral con o sin alimentos todos los días a la misma hora.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto), su médico puede prescribirle 300 mg o 600 mg de Clopidogrel Viatris (4 u 8 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 Viatris al día, según lo descrito anteriormente.

Si ha experimentado síntomas de un ictus que desaparecen en un corto período de tiempo (también conocido como ataque isquémico transitorio) o un ictus isquémico de gravedad leve, su médico puede recetarle 300 mg de Clopidogrel Viatris (4 comprimidos de 75 mg) una vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis recomendada es un comprimido de 75 mg de Clopidogrel Viatris por día tal y como se describe anteriormente con ácido acetilsalicílico durante 3 semanas. Después el médico le recetará o bien Clopidogrel Viatris solo, o bien ácido acetilsalicílico solo.

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

Si toma más Clopidogrel Viatris 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 Viatris

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel Viatris

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 Viatris puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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 en forma de 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 Viatris 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 Viatris

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 incluyen:

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, escozor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
vértigo, aumento del tamaño de las mamas en hombres.

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; inflamación de la mucosa 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 con frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Reacciones de hipersensibilidad con dolor de pecho o abdominal, síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre persistentes.

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 Viatris

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

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

No utilice este medicamento si observa cualquier signo visible de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como 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 Viatris

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

Los demás componentes son los siguientes (ver sección 2 “Clopidogrel Viatris contiene lactosa”):

- Núcleo del comprimido: hidroxipropilcelulosa (E463), manitol (E421), crospovidona (tipo A), ácido cítrico monohidrato, celulosa microcristalina, macrogol 6000, ácido esteárico y fumarato estearílico de sodio
- Recubrimiento del comprimido: lactosa monohidrato (azúcar de la leche), hipromelosa (E464), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Clopidogrel Viatris son de color rosa, redondos y biconvexos.

Se presentan en envases de cartón que contienen:

- 7, 14, 28, 30, 30 x 1 (dosis unitaria), 50, 50 x 1 (dosis unitaria), 56, 84, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película en blisters de PVC/PE/PVDC/Aluminio, o
- 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película en blisters de PA/ALU/PVC/Aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricantes

Titular de la autorización de comercialización:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Fabricantes:

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion
15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes
Rodopi Prefecture, Block No 5
Rodopi 69300
Grecia

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

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tlf: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viartis Healthcare Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21-4 12-7 2-

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

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/>