

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO I**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes (con efecto conocido):

Cada comprimido contiene 62,16 mg de lactosa monohidrato y 10 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro a rosa, con forma de cápsula, una cara del comprimido está grabada con "C75" y la otra cara del comprimido es lisa.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

*Prevención de acontecimientos aterotrombóticos*

Clopidogrel está indicado en:

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

*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.

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 agudo de miocardio sin onda Q): el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar con una dosis única de carga de 300 mg y posteriormente se debe continuar con una dosis de 75 mg una vez al día (en combinación con entre 75 y 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS)). Debido a que dosis superiores de AAS se asocian con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido formalmente. Los datos clínicos apoyan su utilización hasta 12 meses y se ha observado un beneficio máximo a los 3 meses (ver sección 5.1).
- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única diaria de 75 mg, comenzando con una dosis de carga de 300 mg en combinación con AAS y con o sin trombolíticos. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con clopidogrel se debe iniciar sin administrar dosis de carga. El tratamiento combinado se debe iniciar lo antes posible tras la aparición de los primeros síntomas y debe continuarse durante al menos cuatro semanas. En este contexto, no se ha estudiado el beneficio de la administración de clopidogrel en combinación con AAS durante más de cuatro semanas (ver sección 5.1)

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 pediátrica  
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 diatesis 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluidos los inhibidores de la COX-2 o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de hemorragia, incluyendo hemorragia oculta, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugía cardíaca invasiva o cirugía. No se recomienda la administración de clopidogrel junto con anticoagulantes orales debido a que puede aumentar la intensidad de las hemorragias (ver sección 4.5).

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

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

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

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

##### *Hemofilia adquirida*

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

##### *Infarto cerebral isquémico reciente*

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

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

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

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta.

Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de de inhibidores fuertes o moderados del CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

*Reacciones cruzadas con tienopiridinas: Reactividad cruzada alérgica:*

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 Teva Pharma B.V. contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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

*Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa:* clopidogrel se debe administrar con precaución en pacientes a los que se les administra clopidogrel junto con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (ver sección 4.4).

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

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

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

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

*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:*

Debido a que clopidogrel es parcialmente metabolizado a su metabolito activo por el CYP2C19, sería esperable que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima den lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo de clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución debe desaconsejarse el uso concomitante de inhibidores, fuertes o moderados, del CYP2C19 (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

*Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP):*

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

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

Otros medicamentos: Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se administró clopidogrel junto con otros medicamentos para investigar el potencial de interacción farmacocinético y farmacodinámico. No se observaron interacciones farmacodinámicas 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.

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), antiépilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones adversas clínicamente relevantes.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

##### *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 Teva Pharma B.V.

##### *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 o raza. Los efectos adversos 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 ensayos 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 similar para clopidogrel y para 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 vs. grupo placebo más AAS. La incidencia de hemorragias graves fue similar entre los grupos. Esta situación también se cumplió en los distintos subgrupos de pacientes definidos por sus características basales, y el tipo de fibrinolítico o tratamiento con heparina.

En el ensayo COMMIT, el índice general de hemorragias graves no cerebrales o hemorragias cerebrales fue bajo y similar en ambos grupos

En el ensayo ACTIVE-A, el índice de hemorragias graves fue superior en el grupo de clopidogrel mas AAS que el grupo de placebo mas 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 mas AAS; 3,5% en el grupo de placebo mas AAS), principalmente del tracto gastrointestinal (3,5% vs.1,8%). Hubo un exceso de hemorragias intracraneales en el grupo de tratamiento de clopidogrel mas AAS comparado con el grupo de placebo mas 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 mas AAS y 0,7% en el grupo de placebo mas 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
-------------------------------------	------------	-----------------	-------	-----------------------------------



<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras, frecuencia no conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia	Neutropenia, incluyendo neutropenia grave	Púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) (ver sección 4.4), anemia aplásica, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia grave, hemofilia adquirida A, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugel) (ver sección 4.4)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retinal)		
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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida
				intersticial, neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	hematomas	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa o exfoliativa, urticaria, eczema, liquen plano.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras, frecuencia no conocida</b>
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 sangrado, 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 las 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 sangrado 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 sangrado, 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 P2Y<sub>12</sub> y la activación posterior del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo de esta forma la agregación plaquetaria. Debido a la unión irreversible, las plaquetas expuestas se ven afectadas durante el resto de su vida (aproximadamente 7-10 días) y la recuperación de la función plaquetaria normal se produce a una velocidad que depende del grado de renovación de las plaquetas. La agregación plaquetaria inducida por otros agonistas diferentes del ADP se inhibe también mediante el bloqueo de la amplificación de la activación plaquetaria por el ADP liberado.

Debido a que el metabolito activo se forma por las enzimas del CYP450, algunas de las cuales son polimórficas o sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

#### *Efectos farmacodinámicos*

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

#### *Eficacia clínica y seguridad*

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 5 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT 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 aquéllos que también tenían historia de IAM) (RRR=23,7%; IC: 8,9 a 36,2) y menor (sin diferencias significativas respecto a AAS) en los pacientes con infarto cerebral (RRR=7,3%; IC:-5,7 a 18,7 [p=0,258]). En los

pacientes que fueron incluidos en el ensayo por haber sufrido únicamente un IAM reciente, clopidogrel fue numéricamente inferior pero no estadísticamente diferente a AAS (RRR=4,0%; IC:-22,5 a 11,7 [p=0,639]). Además, un análisis de subgrupos por edad sugirió que el beneficio de clopidogrel en pacientes mayores de 75 años fue inferior al observado en pacientes  $\leq 75$  años.

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

#### *Síndrome coronario agudo*

El ensayo CURE incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), y que presentaban dentro de las 24 horas siguientes al inicio del cuadro una angina de pecho o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día N=6.259) o placebo (N=6.303), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un periodo 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  $\geq 65$  años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% inhibidores de ECA y un 63% estatinas.

El 15,0% de los pacientes en el grupo de clopidogrel 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  $\geq 60$  años (26%  $\geq 70$  años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

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

#### *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 más 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  $\geq 75$  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 CHADS<sub>2</sub> 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  $< 50 \times 10^9/l$ ); 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 desgracia del paciente de tomar AVK.

La población de paciente incluyó un 41,8 % de mujeres. La edad media era de 71 años, el 41,6 % de las pacientes tenían  $\geq 75$  años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la BCA, 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 (PICCOLO), se evaluó clopidogrel a dosis consecutivas de 0,01, 0,1 y 0,2 mg/kg en neonatos y lactantes, y 0,15 mg/kg sólo en neonatos. La dosis de 0,2 mg/kg consiguió un porcentaje medio de inhibición del 49,3% (5  $\mu$ M agregación plaquetaria inducida por ADP) que fue comparable al de adultos que toman 75 mg/día de clopidogrel.

En un estudio aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos (CLARINET), con 906 pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) con enfermedad cardíaca congénita cianótica paliada con una fistula arteriopulmonar sistémica, se aleatorizaron para recibir 0,2 mg/kg (n=467) o placebo (n=439) junto con terapia anterior concomitante hasta la segunda intervención. El tiempo medio entre la paliación con la

fístula y la primera administración del fármaco del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron concomitantemente ASA (en un rango de 1 a 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el criterio principal de muerte, trombosis de fístula o intervención cardiaca antes de los 120 días de edad después de un acontecimiento considerado de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo con clopidogrel y 90 [20,5 %] para el grupo placebo (ver sección 4.2). Hemorragia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ambos grupos clopidogrel y placebo; sin embargo no hubo diferencia significativa en el índice de hemorragia entre los dos grupos. En un seguimiento de seguridad a largo plazo de este estudio, 26 pacientes con la fístula colocada todavía con un año de edad recibieron clopidogrel hasta los 18 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante este seguimiento a largo plazo.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

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

### *Distribución*

*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. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La  $C_{max}$  del metabolito activo es doble tras una dosis de carga única de 300 mg de clopidogrel, que tras cuatro días de dosis de mantenimiento de 75 mg. La  $C_{max}$  aparece aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración.

### *Eliminación*

Tras una dosis oral de clopidogrel marcado con  $^{14}C$  en humanos, aproximadamente el 50% se excreta por orina y aproximadamente el 46% por vía fecal en las 120 horas siguientes a la administración. Después de una dosis oral única de 75 mg, clopidogrel tiene una vida media de aproximadamente 6 horas. La semivida de eliminación del metabolito circulante principal (inactivo) es de 8 horas tras administración de dosis únicas y repetidas.

### *Farmacogenética*



CYP2C19 está implicado en la formación del metabolito activo y del metabolito intermedio 2-oxo-clopidogrel. La farmacocinética y los efectos antiagregantes del metabolito activo de clopidogrel, medidos mediante ensayos de agregación plaquetaria *ex vivo*, varían en función del genotipo CYP2C19.

El alelo CYP2C19\*1 corresponde al metabolismo funcional completo, mientras que los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 no son funcionales. Los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 representan la mayoría de los alelos de función reducida en metabolizadores lentos caucásicos (85%) y asiáticos (99%). Otros alelos asociados con el metabolismo ausente o reducido son menos frecuentes e incluyen CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7 y \*8. Un paciente con status de metabolizador lento poseerá dos alelos no funcionales, como se define antes. Las frecuencias publicadas para los metabolizadores lentos del CYP2C19 son aproximadamente del 2% de caucásicos, el 4% de negros y el 14% de chinos. Existen pruebas para determinar el genotipo CYP2C19 del paciente.

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

Consistentemente con estos resultados, un meta-análisis en el que se incluyeron 6 estudios con 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado estacionario, mostró que la exposición al metabolito activo se redujo un 28 % para los metabolizadores intermedios, y un 72 % para metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5  $\mu$  M ADP) se redujo con diferencias en el IAP del 5,9 % y el 21,4 %, respectivamente, cuando se comparó con los metabolizadores rápidos.

La influencia del genotipo CYP2C19 sobre los resultados clínicos en pacientes tratados con clopidogrel no ha sido evaluada en estudios prospectivos, aleatorizados, controlados. No obstante ha habido algunos análisis retrospectivos para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel para los cuales hay resultados genotípicos: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON TIMI 38 (n=1477), y ACTIVE-A (n=601), así como un número de estudios de cohorte publicados.

En el TRITON TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohorte (Collet, Sibbing, Giusti) el grupo combinado de pacientes con estatus metabolizador intermedio o lento tuvo una tasa más alta de acontecimientos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, y accidente cerebro-vascular) o trombosis stent comparado con los metabolizadores rápidos.

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

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

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

#### Poblaciones especiales

La farmacocinética del metabolito activo de clopidogrel no se conoce para estas poblaciones especiales.

#### *Insuficiencia renal*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 5 y 15 ml/min) la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP fue menor (25%) que la observada en voluntarios sanos, sin embargo la prolongación del tiempo de hemorragia fue similar a la observada en voluntarios sanos a quienes se les administró 75 mg/día de clopidogrel. Además, la tolerancia clínica fue buena en todos los pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

Tras la administración de dosis repetidas de 75 mg de clopidogrel/día en pacientes con insuficiencia hepática grave, la inhibición plaquetaria inducida por ADP fue similar a la observada en sujetos sanos. La prolongación del tiempo de hemorragia fue similar en ambos grupos.

#### *Raza*

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos del CYP2C19 lentos e intermedios varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas 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 metabólicas hepáticas. No se observó ningún efecto sobre los enzimas metabólicos hepáticos en humanos que recibieron clopidogrel a dosis terapéuticas.

A dosis muy elevadas se observó una baja tolerabilidad gástrica a clopidogrel en ratas y monos babuinos (gastritis, erosiones gástricas y/o vómitos).

No se evidenciaron efectos carcinogénicos al administrar clopidogrel a ratones durante 78 semanas y a ratas durante 104 semanas, a dosis de hasta 77 mg/kg/día (lo cual representa un nivel de exposición de al menos 25 veces el observado en humanos a la dosis clínica de 75 mg/día).

Clopidogrel ha sido ensayado en diferentes estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* y no mostró actividad genotóxica.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Crospovidona (tipo A)  
Aceite de ricino hidrogenado  
Laurilsulfato sódico

*Recubrimiento pelicular:*

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 4000  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Laca aluminio Indigo carmín (E132)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

18 meses

En los frascos de HDPE se ha demostrado la estabilidad física y química:

- frasco con 30 comprimidos: 30 días
- frasco con 100 comprimidos: 100 días

Cualquier comprimido sobrante debe desecharse superado este período.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Blisters de aluminio-aluminio, pelables, perforados, unidosis; blisters de aluminio-aluminio, perforados, unidosis y frasco de HDPE con cierre de polipropileno o cierre de polipropileno de seguridad y sílica gel desecante.

- Blisters pelables perforados que contienen 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ó 100x1 comprimido recubierto con película.
- Blisters perforados que contienen 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ó 100x1 comprimido recubierto con película.
- Frascos con 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en

contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(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 del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82, H-2100 Gödöllő  
Hungria

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Holanda

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier, 89107 Sens  
Francia

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 DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

**- Informes periódicos de Seguridad**

El esquema de presentación del Informe Periódico de Seguridad para Clopidogrel Teva Pharma deberá seguir el esquema de presentación de los Informes Periódicos de Seguridad del medicamento de referencia.

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

**- Plan de Gestión de Riesgos**

No aplica

Medicamento con autorización anulada

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

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada



## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN con blister pelable (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 comprimido recubierto con película)

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

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

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa y aceite de ricino hidrogenado. Para mayor información consultar el prospecto

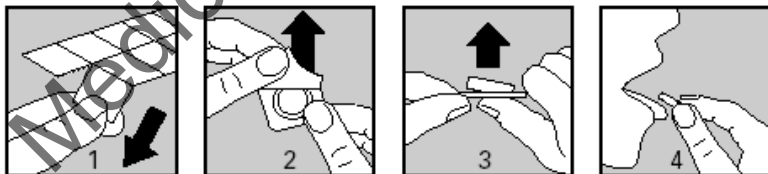
### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14x1 comprimido recubierto con película  
28x1 comprimido recubierto con película  
30x1 comprimido recubierto con película  
50x1 comprimido recubierto con película  
84x1 comprimido recubierto con película  
90x1 comprimido recubierto con película  
100x1 comprimido recubierto con película

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

Vía oral.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento



1. Separe una celdilla individual del resto de la tira rasgando suavemente las perforaciones de alrededor.
2. Despegue cuidadosamente la lámina trasera.
3. Empuje el comprimido a través de la lámina.
4. Ponga el comprimido en su boca e ingiéralo con agua u otro líquido.

**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**

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

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

**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 Teva Pharma 75 mg

Medicamento con autorización anulada

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

**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

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

**CAJA DE CARTÓN con blisters (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 comprimido recubierto con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa y aceite de ricino hidrogenado. Para mayor información consultar el prospecto

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

14x1 comprimido recubierto con película  
28x1 comprimido recubierto con película  
30x1 comprimido recubierto con película  
50x1 comprimido recubierto con película  
84x1 comprimido recubierto con película  
90x1 comprimido recubierto con película  
100x1 comprimido recubierto 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**

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

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

**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 Teva Pharma 75 mg

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

**BLISTER (14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 ó 100x1 comprimido recubierto con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

Teva Pharma B.V.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR (frascos HDPE)**

**CAJA DE CARTÓN con frascos (30 ó 100 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene lactosa y aceite de ricino hidrogenado. Para mayor información consultar el prospecto

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

30 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:

Frasco de HDPE con 30 comprimidos:  
Desechar 30 días después de abierto.



Frasco de HDPE con 100 comprimidos:  
Desechar 100 días después de abierto.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

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

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

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

**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 Teva Pharma 75 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE PAPEL (30 ó 100 comprimidos recubiertos con película)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
clopidogrel  
vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Frasco de HDPE con 30 comprimidos:  
Desechar 30 días después de abierto.

Frasco de HDPE con 100 comprimidos:  
Desechar 100 días después de abierto.

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote:

**5. CONTENIDOS POR PESO, VOLÚMEN O UNIDAD**

30 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**6. OTROS**

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## Prospecto: información para el usuario

### Clopidogrel Teva Pharma B.V. 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG clopidogrel

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4..

#### Contenido del prospecto:

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

#### 1. Qué es Clopidogrel Teva Pharma B.V. y para qué se utiliza

Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene clopidogrel y pertenece a un grupo de medicamentos denominados “antiagregantes plaquetarios”. Actúa impidiendo que ciertas células de su sangre (“plaquetas”) se agrupen para formar coágulos de sangre que pueden bloquear la circulación sanguínea en partes importantes del cuerpo incluyendo su corazón y su cerebro.

Si usted padece de endurecimiento de las arterias (“aterosclerosis”) hay mayor riesgo de formación de coágulos de sangre en sus vasos sanguíneos. Clopidogrel Teva Pharma B.V. reduce el riesgo de formación de coágulos de sangre lo que reduce el riesgo de que se produzcan enfermedades graves tales como un ataque al corazón e infarto cerebral.

A usted le han prescrito Clopidogrel Teva Pharma B.V. debido a que:

- Presenta endurecimiento de las arterias y ha sufrido recientemente un ataque al corazón, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada “enfermedad arterial periférica” (enfermedades de los vasos sanguíneos excepto los del cerebro y corazón).
- Ha sufrido un tipo de dolor torácico grave, conocido como “angina inestable” o “infarto de miocardio”. Para el tratamiento de esta enfermedad, su médico puede tener que colocar un stent en la arteria obstruida o estrechada para restablecer el flujo sanguíneo adecuado. Es posible que su médico también le haya prescrito ácido acetilsalicílico (sustancia utilizada para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como para prevenir la formación de coágulos sanguíneos).
- 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 Teva Pharma B.V. y el ácido acetilsalicílico para esta enfermedad. Su médico le habrá prescrito Clopidogrel Teva Pharma B.V. 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 Teva Pharma B.V.

### No tome Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Si es alérgico (hipersensible) a clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.
- Si padece otra enfermedad en la que normalmente se produzcan hemorragias, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro.

Si cree que cualquiera de estos casos le afecta, o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.

### Advertencias y precauciones

Antes de empezar el tratamiento con este medicamento informe a su médico si:

- Tiene mayor riesgo de sufrir una hemorragia. Por ejemplo:
  - Si ha sufrido una herida grave recientemente
  - Si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental)
  - Si padece una anomalía sanguínea que le produce hemorragia interna (hemorragia dentro del cuerpo) con más frecuencia
  - Si padece otras enfermedades que producen hemorragia interna con más frecuencia (por ejemplo úlceras de estómago o heridas internas en el ojo)
- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto isquémico) en los últimos 7 días.
- Padece enfermedades del hígado o del riñón.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad

Mientras esté en tratamiento con Clopidogrel Teva Pharma B.V.:

- Informe a su médico si va a ser sometido a una intervención quirúrgica (incluso dental).
- Debe informar también al médico de inmediato si desarrolla una patología (también conocido como Púrpura Trombótica Trombocitopénica) que incluye alteración del comportamiento, dolores de cabeza, coma, alteraciones visuales, convulsiones (ataques), fallo renal, fiebre, cansancio extremo, debilidad o hemorragia estomacal, intestinal o cutánea (incluyendo la aparición de pequeñas manchas rojas o de grandes zonas amoratadas) (ver la sección 4 Posibles efectos adversos”).
- Si sufre un corte o herida, la hemorragia puede tardar más de lo normal en cesar. Esto es debido a la forma cómo actúa su medicamento ya que evita la formación de coágulos. Para pequeños cortes y heridas, ej: al afeitarse, esto no tiene importancia. Sin embargo, si está preocupado por la hemorragia, consulte de inmediato con su médico (ver la sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre.

### Niños y adolescentes

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

### Toma de Clopidogrel Teva Pharma B.V. con otros medicamentos

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

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes orales (medicamentos orales utilizados para detener la coagulación sanguínea como warfarina. El uso con Clopidogrel Teva Pharma B.V. no está recomendado.
- Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (medicamentos utilizados para detener la coagulación sanguínea). Por ejemplo abciximab, eptifibatida o tirofiban.

- Heparina (medicamento utilizado para prevenir la coagulación sanguínea).
- Medicamentos utilizados para disolver los coágulos sanguíneos (por ejemplo alteplasa y estreptoquinasa).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (medicamentos utilizados para tratar enfermedades inflamatorias dolorosas de las articulaciones o los músculos). Por ejemplo ibuprofeno, diclofenaco y meloxicam.
- - omeprazol, esomeprazol o cimetidina, medicamentos para tratar las molestias de estómago
- fluconazol, voriconazol, ciprofloxacino, o cloramfenicol, medicamentos para tratar las infecciones bacterianas y fúngicas.
- fluoxetina, fluvoxamina, o moclobemida, medicamentos para tratar la depresión,
- carbamazepina, o oxcarbazepina, medicamentos para tratar algunas formas de epilepsia,
- ticlopidina, otro agente antiagregante plaquetario.
- 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.
- moclobemida, medicamento para la depresión

La toma de estos medicamentos junto con Clopidogrel Teva Pharma B.V. puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Si usted ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto de miocardio), quizás le han prescrito clopidogrel 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 Teva Pharma B.V. con los alimentos y bebidas**

Puede tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V. con o sin alimentos.

#### **Embarazo y lactancia**

Es preferible no tomar este medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Si está embarazada o cree que puede estarlo, debe avisar a su médico o farmacéutico antes de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V. Si se queda embarazada mientras toma Clopidogrel Teva Pharma B.V., informe a su médico inmediatamente, ya que se recomienda no tomar clopidogrel mientras está embarazada.

Durante el tratamiento con Clopidogrel Teva Pharma B.V., pregunte a su médico sobre la lactancia

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que Clopidogrel Teva Pharma B.V. altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

#### **Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene lactosa.**

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

**Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene aceite de ricino hidrogenado.** Este ingrediente puede producir molestias de estómago y diarrea.

### **3. Cómo tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

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

La dosis recomendada es un comprimido de 75 mg al día que debe ingerirse con agua u otro líquido. Debe tomar su medicamento regularmente a la misma hora cada día. Puede tomarlo con o sin alimento.

Si ha sufrido dolor torácico grave (angina inestable o infarto) su médico puede prescribirle 300 mg de Clopidogrel Teva Pharma B.V. para que los tome una única vez al inicio del tratamiento. Después, la dosis normal es de un comprimido de 75 mg de Clopidogrel Teva Pharma B.V. al día.

Debe continuar tomando Clopidogrel Teva Pharma B.V. tanto tiempo como le haya indicado su médico.

#### **Si toma más Clopidogrel Teva Pharma B.V. del que debe**

Si usted (o alguien) ingiere muchos comprimidos juntos, o si piensa que un niño ha tragado algún comprimido, contacte inmediatamente con el departamento de urgencias del hospital más cercano o con su médico o farmacéutico. Es probable que una sobredosis le pueda producir un aumento del riesgo de hemorragia. Lleve este prospecto, los comprimidos restantes y el envase con usted al hospital o al médico para que sepan qué comprimidos se tomaron.

#### **Si olvidó tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel Teva Pharma B.V., 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 olvida tomar una dosis de Clopidogrel Teva Pharma B.V., pero no se acuerda antes de que hayan transcurrido 12 horas desde el momento en que debía haber tomado la medicación, salte el comprimido olvidado y tome el siguiente comprimido a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

No deje de tomar Clopidogrel Teva Pharma B.V. sin consultarlo primero con su médico.

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 Teva Pharma B.V. puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de los efectos adversos pueden ser graves. Si experimenta alguno de los siguientes síntomas debe contactar con su médico inmediatamente:

- Fiebre, signos de infección (por ejemplo dolor de garganta), piel pálida o cansancio extremo. Éstos pueden ser debidos a un descenso en el número de algunas células sanguíneas.
- Alteración del comportamiento, dolor de cabeza, coma, alteraciones visuales, convulsiones (ataques), insuficiencia del riñón, fiebre, cansancio extremo, debilidad o hemorragia en el estómago, intestinos o piel (incluyendo pequeñas manchas rojas o zonas grandes con hematoma). Esto podría indicar que está sufriendo una enfermedad grave llamada púrpura trombótica trombocitopénica (trastorno raro del sistema de coagulación sanguínea que produce la formación de múltiples coágulos sanguíneos por el cuerpo).

- Signos de problemas en el hígado como son el color amarillento de la piel y del blanco de los ojos (ictericia), asociado o no con la aparición de hemorragias bajo la piel en forma de puntos rojos y/o confusión (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).
- Hinchazón de la boca o trastornos cutáneos como erupciones, picor y formación de ampollas en la piel. Éstos pueden ser signos de una reacción alérgica.

### Hemorragia

El efecto adverso notificado más frecuentemente (afecta entre 1 y 10 de cada 100 pacientes) en medicamentos que contienen clopidogrel es la hemorragia. La hemorragia puede ocurrir como sangrado en el estómago o en los intestinos, moratones, hematomas (sangrado anormal o aparición de moratones bajo la piel), hemorragias nasales o sangre en la orina. También se han notificado un reducido número de casos hemorragia en el ojo, en el interior de la cabeza, en el abdomen, en los pulmones o en las articulaciones.

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. Para pequeños cortes o heridas (como por ejemplo cortarse durante el afeitado), esto normalmente no tiene importancia. Sin embargo, si tiene cualquier duda, la hemorragia se agrava o se produce una hemorragia inesperada en lugares poco comunes de su cuerpo debe contactar inmediatamente con su médico.

Se han notificado los siguientes efectos adversos.

#### Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Moratones, hematomas (sangrado poco habitual bajo la piel), sangrados de nariz, sangrado en el estómago o intestinos, aumento de la hemorragia en el sitio donde se ha producido la herida
- Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

#### Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor de cabeza y mareo
- Sangrado prolongado, hemorragia en el interior de la cabeza, hemorragia en el ojo, sangre en la orina y/o púrpuras (manchas rojas en la piel causadas por una hemorragia bajo la piel).
- Erupciones, picor, sensación anormal.
- Úlceras de estómago y de intestino delgado, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencia (gases) e inflamación de estómago que produce indisposición, pérdida de apetito y malestar después de comer.
- Disminución del número de plaquetas en la sangre lo que produce hemorragia o aparición de hematomas con más frecuencia.
- Alteraciones en la sangre incluyendo una disminución en el número de glóbulos blancos lo que produce infecciones con más frecuencia.

#### Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Disminución del número de ciertas células sanguíneas lo que aumenta el riesgo de infección
- Vértigo (mareo acompañado de sensación de dar vueltas).
- Hemorragia abdominal

#### Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Una enfermedad grave llamada púrpura trombótica trombocitopénica (trastorno raro del sistema de coagulación sanguínea que produce la formación de múltiples coágulos sanguíneos por el cuerpo). Los síntomas que puede incluir son alteración del comportamiento, dolor de cabeza, coma, alteraciones visuales, convulsiones (ataques), fallo renal, fiebre, cansancio extremo, debilidad o hemorragia en el estómago, intestinos o piel (incluyendo pequeños manchas rojas o zonas grandes con hematoma)
- Disminución grave en el número de ciertas células sanguíneas lo que aumenta el riesgo de hemorragia o hematomas, aumenta el riesgo de aparición de infecciones, piel pálida y cansancio extremo.
- Reacciones alérgicas generalizadas (por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general)



repentino hasta el desvanecimiento), dificultad para respirar, hinchazón o inflamación de la boca, alergia de la piel, formación de ampollas.

- Confusión o alucinaciones.
- Alteraciones del gusto.
- Inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- Inflamación de los vasos sanguíneos, disminución de la tensión arterial.
- Coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (ictericia).
- Hemorragia en los pulmones, garganta, estómago o intestinos, abdomen o articulaciones
- Hemorragia en las heridas del post-operatorio u otras hemorragias graves.
- Dolor abdominal grave con o sin dolor en la espalda, dolor en las articulaciones y dolor muscular
- Diarrea
- Fiebre
- Cambios en los niveles de ciertas sustancias de la sangre. Esto se puede detectar con análisis de sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

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

### **5. Conservación de Clopidogrel Teva Pharma B.V.**

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

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, frasco o blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

*Frasco de HDPE con 30 comprimidos:*

Desechar cualquier comprimido sobrante 30 días después de abierto.

*Frasco de HDPE con 100 comprimidos:*

Desechar cualquier comprimido sobrante 100 días después de abierto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

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

#### **Composición de Clopidogrel Teva Pharma B.V.:**

- El principio activo es clopidogrel. Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como hidrobromuro).
- Los demás componentes del núcleo son (ver sección 2 “Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene lactosa y Clopidogrel Teva Pharma B.V. contiene aceite de ricino hidrogenado”):
- lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa (E463), crospovidona (tipo A), aceite de ricino hidrogenado y laurilsulfato sódico y en el recubrimiento son lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio Indigo carmín (E132).

**Aspecto del producto y contenido del envase:**

- Los comprimidos recubiertos con película son de color rosa claro a rosa, recubiertos con película, con forma de cápsula. Una cara del comprimido está marcada con “C75”. La otra cara del comprimido es lisa.
- Clopidogrel Teva Pharma B.V. se presenta en blisters de aluminio-aluminio, pelables, perforados que contienen 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 comprimido; blisters de aluminio-aluminio, perforados que contienen 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 84x1, 90x1 o 100x1 comprimido o frascos de HDPE con cierres de polipropileno o cierres de seguridad de polipropileno y sílica gel desecante que contiene 30 ó 100 comprimido. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

En el envase de cartón se encuentran las instrucciones de cómo sacar el comprimido del blister pelable.

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

Titular de la autorización de comercialización:

Teva Pharma B.V.,  
Computerweg 10,  
3542 DR Utrecht,  
Holanda

Responsable de la fabricación:

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő,  
Táncsics Mihály út 82  
Hungria

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem,  
Holanda

TEVA Santé SA,  
Rue Bellocier,  
89107 Sens,  
Francia

Para cualquier información sobre este medicamento, contacte con el representante local del Titular de la

Autorización de Comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +(33) 1 55 91 7800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

Finnland  
ratiopharm Oy  
Sími: +385 20 180 5900

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 731 402 02

**Magyarország**

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

**Malta**

L-Irlanda  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +(39) 028917981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +(46) 42 12 11 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 (0) 1977 628500

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

Medicamento con autorización anulada