ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de clopidogrel (como besilato).
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido recubierto contiene 3,80 mg de aceite de ricino hidrogenado.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Para mayor información ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

<u>Posología</u>

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

  Si se olvida una dosis:
  - Dentro de las 12 horas siguientes al momento programado habitualmente para la toma: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente en el momento que esté normalmente programado.
  - Después de 12 horas: los pacientes deberían tomar la siguiente dosis en el momento programado y no deberían doblar la dosis.

- Población pediátrica
  Clopidogrel no se debe utilizar en niños por motivos de eficacia (ver sección 5.1).

- Insuficiencia renal
  La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal es limitada (ver sección 4.4).

Medicamento con autorización anulada

- 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. 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, y que deben informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

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

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

Medicamento con autorización anulada

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).

Reactividad cruzada alérgica
Se debe evaluar si los pacientes tienen antecedentes de hipersensibilidad a otra tienopiridina (como ticlopidina, prasugrel) debido a que se ha notificado reactividad cruzada alérgica entre tienopiridinas (ver sección 4.8). Los pacientes que han tenido previamente hipersensibilidad a otras tienopiridinas deben monitorizarse cuidadosamente por signos de hipersensibilidad a clopidogrel durante el tratamiento.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no 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).

Medicamento con autorización anulada

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).

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). 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 (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2 C19) o los antiácidos, interfieran con la actividad antiagregante de clopidogrel.

Medicamento con autorización anulada

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.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre exposición a clopidogrel durante el embarazo, como medida de precaución es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo 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 muestran que clopidogrel se excreta en la leche materna. Como medida de precaución, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con clopidogrel.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente notificada en ambos estudios clínicos así como durante la experiencia post-comercialización, en la que se notificó principalmente durante el primer mes de tratamiento.

Medicamento con autorización anulada

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.

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 (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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, granulocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Enfermedad del suero, reacciones anafilactoides, hipersensibilidad por reactividad cruzada entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (ver sección 4.4)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo		Alteración del gusto
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana)		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	

Medicamento con autorización anulada

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, frecuencia no conocida*
Trastornos vasculares	Hematoma			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	hematomas	Rash, prurito, hemorragia cutánea (púrpura)		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción eritematosa, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculoesquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia

Medicamento con autorización anulada

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

Medicamento con autorización anulada

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 adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario $P2Y_{12}$ 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

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,

Medicamento con autorización anulada

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

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

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 Plavix.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Distribución
Clopidogrel y el metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94%, respectivamente). *In vitr*o, 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 estearasas y que conducen a la hidrólisis en su derivado carboxílico (85% de los metabolitos circulantes) y otro mediado por los múltiples cirtocromos 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 clorpidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito activo tiol que ha sido aislado

Medicamento con autorización anulada

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 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 fueros 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 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

Medicamento con autorización anulada

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).

Medicamento con autorización anulada

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Macrogol 6000
Celulosa, microcristalina (E460)
Crospovidona tipo A
Aceite de ricino, hidrogenado

Recubrimiento con película:
Macrogol 6000
Etilcelulosa (E462)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Medicamento con autorización anulada

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/554/001– Estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/002– Estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/003– Estuches de cartón de 30 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/004– Estuches de cartón de 5x1 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/005– Estuches de cartón de 84 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/006– Estuches de cartón de 90 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/007– Estuches de cartón de 100 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.
EU/1/09/554/008– Estuches de cartón de 7 comprimidos recubiertos con película en blísters de Aluminio/Aluminio.

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

23 de septiembre de 2009

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de farmacovigilancia
El titular de la autorización de comercialización debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, incluida en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante la todo el tiempo que permanezca en el mercado.

Informes periódicos de seguridad (IPS)

No se exige la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento en el momento de la concesión de la autorización de comercialización. No obstante, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá presentar los correspondientes informes periódicos de seguridad para este medicamento si figura en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107ter, párrafo 7 de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)
No procede.
La solicitud se basa en un medicamento de referencia para el que no se han identificado problemas de seguridad que requieran actividades adicionales de minimización de riesgos.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Clopidogrel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/554/001	14 comprimidos
EU/1/09/554/002	28 comprimidos
EU/1/09/554/003	30 comprimidos
EU/1/09/554/004	50 comprimidos
EU/1/09/554/005	84 comprimidos
EU/1/09/554/006	90 comprimidos
EU/1/09/554/007	100 comprimidos
EU/1/09/554/008	7 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Clopidogrel ratiopharm 75 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Clopidogrel

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Archie Samuel s.r.o.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Clopidogrel ratiopharm 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Clopidogrel

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Clopidogrel ratiopharm y para qué se utiliza

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

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

Se le ha prescrito Clopidogrel ratiopharm para ayudar a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de estos acontecimientos graves ya que:
- Usted sufre un proceso que produce el endurecimiento de las arterias (también denominado aterotrombosis), y
- Usted ha sufrido previamente un infarto de miocardio, un infarto cerebral o sufre una enfermedad denominada enfermedad arterial periférica (alteración del flujo sanguíneo en los brazos o las piernas causada por oclusiones vasculares)

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

No tome Clopidogrel ratiopharm
- Si es alérgico al clopidogrel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- Si padece una hemorragia activa, como una úlcera de estómago o hemorragia en el cerebro;
- Si sufre una enfermedad grave del hígado.

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

Medicamento con autorización anulada

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Clopidogrel ratiopharm:

- Si tiene riesgo de sufrir una hemorragia (sangrado) porque:
  - padece una enfermedad que implica un riesgo de hemorragias internas (como una úlcera de estómago).
  - padece una anomalía sanguínea que le predispone a sufrir hemorragias internas (hemorragias en tejidos, órganos o articulaciones del organismo).
  - ha sufrido una herida grave recientemente.
  - se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental).
  - debe someterse a una intervención quirúrgica (incluyendo cirugía dental) en los próximos siete días.

- Si ha tenido un coágulo en una arteria del cerebro (infarto cerebral isquémico) en los últimos 7 días.
- Si padece enfermedades del hígado o del riñón.
- Si ha tenido una alergia o reacción a cualquier medicamento utilizado para tratar su enfermedad.

Durante el tratamiento con Clopidogrel ratiopharm:

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

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

Toma de Clopidogrel ratiopharm con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando/utilizando, ha tomado/utilizado recientemente o podría tener que tomar/utilizar cualquier otro medicamento.
Algunos medicamentos pueden influir en el uso de Clopidogrel ratiopharm o viceversa.

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

Medicamento con autorización anulada

Ácido acetilsalicílico, sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y bajar la fiebre: una dosis de ácido acetilsalicílico administrada esporádicamente (no superior a 1.000 mg en 24 horas) generalmente no debe causar ningún problema, pero el uso prolongado en otras circunstancias debe consultarse con su médico.

Toma de Clopidogrel ratiopharm con alimentos y bebidas
Clopidogrel ratiopharm puede tomarse con y sin alimentos.

Embarazo y lactancia
Es preferible notomar este medicamento durante el embarazo.

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

No debe dar el pecho mientras está tomando este medicamento.
Si está dando el pecho o planea hacerlo, comuníqueselo a su médico antes de tomar este medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que Clopidogrel ratiopharm altere su capacidad de conducir o manejar maquinaria.

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

3. Cómo tomar Clopidogrel ratiopharm

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

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

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

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

Si olvidó tomar Clopidogrel ratiopharm
Si olvida tomar una dosis de Clopidogrel ratiopharm, 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 las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Clopidogrel ratiopharm
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.

Medicamento con autorización anulada

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta:

- fiebre, signos de infección o cansancio extremo. Estos síntomas pueden deberse a un raro descenso de algunas células de la sangre.
- Signos de problemas del hígado, tales como coloración amarilla de la piel y/o los ojos (ictericia), asociada o no a hemorragia que aparece bajo la piel como puntos rojos y/o confusión (ver sección 2 "Advertencias y precauciones").
- Hinchazón de la boca o trastornos de la piel tales como sarpullidos y picores, ampollas en la piel. Estos pueden ser signos de una reacción alérgica.

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

Si sufre una hemorragia prolongada mientras está tomando Clopidogrel ratiopharm.
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 notificados con Clopidogrel ratiopharm son:
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Diarrea, dolor abdominal, indigestión o ardor.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Dolor de cabeza, úlcera de estómago, vómitos, náuseas, estreñimiento, exceso de gases en el estómago o intestino, erupciones, picor, mareo, sensación de hormigueo y entumecimiento.

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

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
Ictericia; dolor abdominal grave con o sin dolor de espalda; fiebre, dificultad para respirar, en ocasiones asociada a tos; reacciones alérgicas generalizadas (por ejemplo, sensación de calor generalizada con malestar general repentino hasta el desvanecimiento); hinchazón de la boca; ampollas en la piel, alergia en la piel; irritación de la boca (estomatitis); disminución de la presión arterial; confusión; alucinaciones; dolor articular; dolor muscular; cambios en el sabor de las comidas.

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

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

Medicamento con autorización anulada

5. Conservación de Clopidogrel ratiopharm

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

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

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

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

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

Núcleo del comprimido:
Macrogol 6000
Celulosa, microcristalina (E460)
Crospovidona tipo A
Aceite de ricino, hidrogenado

Recubrimiento con película:
Macrogol 6000
Etilcelulosa (E462)
Dióxido de titanio (E171)

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Alemania

Medicamento con autorización anulada

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

België/Belgique/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 3 820 73 73	**Lietuva** UAB "Sicor Biotech" Tel: +370 5 266 0203
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Тел: +359 2 489 95 82	**Luxembourg/Luxemburg** ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251 007 111	**Magyarország** Teva Magyarország Zrt. Tel.: +36 1 288 64 00
Danmark Teva Denmark ApS Tlf: +45 44 98 55 11	**Malta** Drugsales Ltd. Tel: +356 21 419070
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	**Nederland** ratiopharm Nederland B.V. Tel: +31 800 0228 400
Eesti UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal Tel: +372 661 0801	**Norge** Teva Norway AS Tlf: +47 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς A.E. Τηλ: +30 210 72 79 099	**Österreich** ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1 97 007
España ratiopharm España, S.A. Tél: +34 91 567 29 70	**Polska** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 345 93 00
France Teva Santé SAS Tél: +33 1 55 91 78 00	**Portugal** Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda Tel: +351 21 423 59 10
	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Tel: +40 21 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321740	**Slovenija** Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 1 58 90 390
Ísland Teva UK Limited, Bretland Sími: +44 1323 501 111	**Slovenská republika** TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 57 26 79 11
Italia Teva Italia S.r.l. Tel: +39 02 89 17 98 1	**Suomi/Finland** ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος	**Sverige**

Medicamento con autorización anulada

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Teva Sweden AB Tel: +46 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Tel: +371 677 849 80	**United Kingdom** Teva UK Limited Tel: +44 1323 501 111

Fecha de la última revisión de este prospecto

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

Medicamento con autorización anulada