

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clopidogrel Placasod 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 3,8 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 blanco o blanquecino, jaspeados, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos:

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes adultos que han sufrido un infarto agudo de miocardio (desde los primeros días hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (tras los primeros 7 días hasta un máximo de 6 meses) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida;
- pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo:
 - síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se les 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 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. Los datos clínicos avalan su uso hasta 12 meses y el beneficio máximo se observó a los 3 meses (ver sección 5.1);
- infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. En pacientes 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 de su hora habitual: los pacientes deberían tomar la dosis inmediatamente y tomar la dosis siguiente a la hora habitual.
- durante más de 12 horas: los pacientes deben tomar la siguiente dosis en el horario habitual y no tomar una dosis doble.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de clopidogrel en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Para uso oral.

Se puede administrar con y sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos 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

Hemorragias y alteraciones hematológicas

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 elevado de hemorragia debido a traumatismo, por cirugía o bien como

consecuencia de otras patologías, así como en pacientes a los que se administra clopidogrel junto con AAS, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2, o 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 sangrado 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), asimismo debe informar a su médico de cualquier hemorragia no habitual (tanto en localización como en duración).

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

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

Infarto cerebral isquémico reciente

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

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: en pacientes metabolizadores lentos de CYP2C19, en los que está disminuida la cantidad de metabolito de clopidogrel, clopidogrel a las dosis recomendadas, tiene un efecto menor en la función plaquetaria. Están disponibles pruebas para identificar pacientes de genotipo CYP2C19.

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 no se aconseja el uso concomitante de medicamentos que inhiben el CYP2C19 (ver sección 4.5 para la lista de inhibidores del CYP2C19, ver también sección 5.2).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

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 75 mg/día de clopidogrel no modificó la farmacocinética de la S-warfarina o INR en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con warfarina, la administración conjunta de clopidogrel con warfarina aumenta el riesgo de sangrado debido a los efectos independientes sobre la hemostasia.

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

Ácido acetilsalicílico (AAS): AAS no modificó la inhibición, mediada por clopidogrel, de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potenció el efecto del AAS en la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de AAS dos veces al día durante un día no prolongó de forma significativa el tiempo de sangrado producido por la administración de clopidogrel. Es posible que se produzca una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, que conlleve un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la administración concomitante de ambos medicamentos debe realizarse con precaución (ver sección 4.4). Sin embargo, existen datos de administración conjunta de clopidogrel y AAS por periodos de hasta un 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 lo tanto, la administración de clopidogrel y AINEs, incluidos los inhibidores de la COX-2, se debe realizar 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, se debe evitar el uso concomitante de medicamentos que inhiben el 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 al mismo tiempo que clopidogrel o dentro de las siguientes doce horas de su administración, disminuyó la exposición al metabolito activo de clopidogrel un 45% (dosis de carga) y un 40% (dosis de mantenimiento). La reducción se ha asociado con una reducción

de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) disminuyó un 39% (dosis de carga) y un 21% (dosis de mantenimiento).

Se espera que esomeprazol produzca una interacción similar con clopidogrel.

En ensayos clínicos y observacionales se han comunicado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de acontecimientos cardiovasculares importantes. Como precaución se debe desaconsejar 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.

Durante el tratamiento concomitante con pantoprazol 80 mg una vez al día disminuyeron las concentraciones plasmáticas del metabolito activo un 20% (dosis de carga) y un 14% (dosis de mantenimiento). Esto se asoció con la inhibición media de la agregación plaquetaria que disminuyó entre un 15% y un 11% respectivamente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

No existe evidencia de que otros medicamentos que disminuyen la secreción de ácidos del estómago como los bloqueantes H₂ (excepto cimetidina que es un inhibidor del CYP2C19) 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 la posibilidad de interacción farmacocinética y farmacodinámica. No se observaron interacciones farmacodinámicas significativas al administrar de forma conjunta clopidogrel y atenolol, nifedipino o ambos. Además, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administración concomitante de fenobarbital o estrógenos.

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

Los datos obtenidos del ensayo CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida, que son metabolizados por CYP2C9, pueden administrarse junto con clopidogrel de forma segura.

Aparte de 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, medicamentos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos (incluyendo insulina), antiepilépticos y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin que exista evidencia de interacciones clínicas adversas relevantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran que clopidogrel altere la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en más de 44.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos; de ellos más de 12.000 pacientes fueron tratados durante un año o más. En general, clopidogrel 75 mg/día fue comparable con AAS 325 mg/día en el ensayo CAPRIE, independientemente de la edad, sexo y raza. Las reacciones adversas clínicamente relevantes observadas en los estudios CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT y ACTIVE-A se exponen a continuación. Además de la experiencia obtenida de los estudios clínicos, se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones adversas.

La hemorragia fue la reacción adversa más frecuentemente notificada tanto en los ensayos clínicos como durante la experiencia post-comercialización, en la cual se notificó mayoritariamente 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 la incidencia fue de 9,6% para clopidogrel más AAS y de 6,3% para placebo más AAS.

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

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos o procedentes de notificaciones espontáneas. Su frecuencia se define utilizando los siguientes criterios: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras, no conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.	Neutropenia incluyendo neutropenia grave.	Púrpura trombocitopénica trombótica (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, prasugrel) (ver sección 4.4), síndrome de insulina autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuentes en la población Japonesa)*
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones, confusión.
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal (se han notificado algunos casos en los que se produjo muerte), cefalea, parestesias, mareo.		Alteración del gusto.
Trastornos oculares		Hemorragia ocular (conjuntival, ocular, retiniana).		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo.	
Trastornos cardiacos				Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/ infarto de miocardio alérgico) en el

				contexto de una reacción de hipersensibilidad debido a clopidogrel*
Trastornos vasculares	Hematoma.			Hemorragia grave, hemorragia de herida quirúrgica, vasculitis, hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis.			Hemorragia del tracto respiratorio (hemoptisis, hemorragia pulmonar), broncoespasmo, pneumonitis intersticial, neumonía eosinofílica.
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia.	Úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, vómitos, náuseas, estreñimiento, flatulencia.	Hemorragia retroperitoneal.	Hemorragia gastrointestinal y retroperitoneal que puede producir la muerte, pancreatitis, colitis (incluyendo colitis ulcerosa o linfocítica), estomatitis.
Trastornos hepatobiliares				Insuficiencia hepática aguda, hepatitis, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas.	Erupción, prurito, hemorragia cutánea (púrpura).		Dermatitis bullosa (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme), angioedema, erupción eritematosa o, urticaria, eczema, liquen plano.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Hemorragia músculo-esquelética (hemartrosis), artritis, artralgia, mialgia.
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama				Ginecomastia
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.		
-------------------------------	--	--	--	--

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis por administración de clopidogrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y, en consecuencia, posibles complicaciones hemorrágicas. En caso de hemorragia se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado. No se ha encontrado ningún antídoto contra la actividad farmacológica de clopidogrel. Si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de 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: B01AC04.

Mecanismo de acción

Clopidogrel es un profármaco, uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Clopidogrel se debe metabolizar a través del enzima CYP450 para dar lugar al metabolito activo que inhibe la agregación plaquetaria. El metabolito activo de clopidogrel inhibe selectivamente la unión de la adenosina difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y₁₂ y la posterior activación del complejo de la glicoproteína GPIIb/IIIa mediada por ADP, inhibiendo por tanto 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 están sujetas a inhibición por otros medicamentos, no todos los pacientes tendrían una inhibición plaquetaria adecuada.

Efectos farmacodinámicos

La administración de dosis repetidas de 75 mg/día de clopidogrel 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 sangrado vuelven gradualmente a los valores basales en los 5 días posteriores a la suspensión del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de clopidogrel en 4 ensayos clínicos doble ciego en los que se incluyeron más de 88.000 pacientes: en el ensayo CAPRIE se comparaba clopidogrel frente AAS, y en los ensayos CURE, CLARITY, COMMIT 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 reciente (entre 7 días y 6 meses) o enfermedad arterial periférica establecida (EAP). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir clopidogrel 75 mg/día o AAS 325 mg/día y el seguimiento fue de entre 1 y 3 años. En el subgrupo con IAM, la mayoría de pacientes recibieron AAS durante los primeros días post-infarto.

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

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

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

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 dolor torácico o síntomas de isquemia. Era necesario que los pacientes presentaran cambios en el ECG compatibles con nuevos cuadros de isquemia o enzimas cardíacas elevadas o niveles de troponina I ó T de al menos dos veces el límite superior normal. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día $N = 6.259$) o placebo ($N = 6.303$), ambos administrados en combinación con AAS (75-325 mg una vez al día) y otros tratamientos estándar. Los pacientes fueron tratados durante un período de hasta un año. En el ensayo CURE, 823 pacientes (6,6%) recibieron tratamiento concomitante con antagonistas del receptor de la GPIIb/IIIa. Se administraron heparinas a más del 90% de los pacientes y la incidencia relativa de hemorragia entre clopidogrel y placebo no se vio afectada significativamente por el tratamiento concomitante con heparinas.

El número de pacientes que alcanzaron 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 alcanzaron 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. Por tanto, los resultados de este subgrupo se encuentran en línea con los resultados generales del ensayo.

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

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

El ensayo CLARITY incluyó 3.491 pacientes que presentaron un IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución que recibieron terapia trombolítica. Los pacientes recibieron clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de 75 mg/día, $n=1.752$) o placebo ($n=1.739$), ambos en combinación con AAS (150 a 325 mg como dosis de carga, seguida de 75 a 162 mg/día), un agente fibrinolítico y cuando fue preciso, heparina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 30 días. La variable principal de eficacia fue la compuesta por la oclusión de la arteria relacionada con el infarto en el angiograma realizado antes del alta hospitalaria, o muerte o IAM recurrente antes de la angiografía coronaria. Para los pacientes que no se sometieron a angiografía, la variable principal fue la compuesta por muerte o IAM recurrente, en el Día 8 o al alta hospitalaria. La población incluyó un 19,7% de mujeres y un 29,2% de pacientes ≥ 65 años. Un total de 99,7% de los pacientes recibieron fibrinolíticos (fibrino específicos: 68,7%, no fibrino específicos: 31,1%), un 89,5% heparina, un 78,7% betabloqueantes, un 54,7% IECAs 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 del *odds* del 36% a favor de clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0,001$), relacionado principalmente con una reducción de la oclusión de

las arterias relacionadas con el infarto. Este beneficio fue consistente entre todos los subgrupos preespecificados incluyendo la edad y sexo de los pacientes, la localización del infarto y el 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 del 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 (162mg/día), durante 28 días o hasta el alta hospitalaria. Las covariables principales de eficacia fueron muerte por cualquier causa y la primera aparición de re-infarto, ictus o muerte. La población incluyó un 27,8% de mujeres, un 58,4% pacientes ≥ 60 años (26% ≥ 70 años) y un 54,5% de pacientes que recibieron fibrinolíticos.

Clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cualquier causa en un 7% ($p=0,029$), y el riesgo relativo de la combinación de re-infarto, ictus o muerte en un 9% ($p=0,002$), lo que representa una reducción absoluta del 0,5% y 0,9%, respectivamente. Este beneficio fue consistente con la edad, sexo, con y sin fibrinolíticos, 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 ≥ 75 años o edad de 55 a 74 años y diabetes mellitus que requiere tratamiento con medicamentos, o IAM previo, documentado, o enfermedad coronaria documentada; en tratamiento por hipertensión sistémica; accidente cerebrovascular previo, accidente isquémico transitorio (AIT), o embolia sistémica que no afecta al SNC; disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección ventricular izquierda $<45\%$; o trastorno vascular periférico documentado. La puntuación media CHADS2 fue de 2,0 (rango 0-6).

Los criterios de exclusión principales para pacientes fueron documentados: úlcera péptica en los 6 meses anteriores; hemorragia intracerebral previa; trombocitopenia significativa (recuento plaquetario $<50 \times 10^9/l$); 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 des gana 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 ≥ 75 años. Un total de 23,0 % de pacientes recibieron antiarrítmicos, un 52,1 % betabloqueantes, el 54,6 % inhibidores de la ECA, y el 25,4 % estatinas.

El número de pacientes que alcanzaron el criterio de evaluación principal (periodo hasta la primera aparición del accidente cerebrovascular, IM, embolia sistémica que no afecta al SNC o muerte vascular)

fue 832 (22,1 %) en el grupo tratado con clopidogrel + AAS y 924 (24,4 %) en el grupo tratado con placebo + AAS (reducción del riesgo relativo del 11,1 %; el 95 % CI del 2,4 % hasta 19,1 %; $p=0,013$), principalmente debido a una gran disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en 296 pacientes (7,8 %) que estaban siendo tratados con clopidogrel + AAS y 408 pacientes (10,8 %) que tomaban placebo + AAS (reducción de riesgo relativa, 28,4 %; IC 95 % , 16,8 % hasta 38,3 %; $p=0.00001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar resultados de estudios con Plavix en uno o más subestratos de la población pediátrica para la prevención de los acontecimientos arterotrombóticos (ver sección 4.2. para la información para uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de 75 mg/día. Los valores de las concentraciones plasmáticas de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2-2,5 ng/ml después de una única dosis de 75 mg) aparecieron aproximadamente a los 45 minutos. La absorción es al menos de un 50% calculada en función de la excreción urinaria de los metabolitos de clopidogrel.

Distribución

Clopidogrel y su metabolito principal circulante (inactivo) se unen de forma reversible *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas (98% y 94% respectivamente). *In vitro*, la unión no es 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 inactivo (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 de clopidogrel. *In vitro*, esta ruta metabólica está mediada por CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6. El metabolito tiol activo, que ha sido aislado *in vitro*, se une rápidamente e irreversiblemente a los receptores plaquetarios inhibiendo por tanto la agregación plaquetaria.

La Cmax del metabolito activo es dos veces más alta después de una única dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, que si se administra durante 4 días la dosis de mantenimiento de 75 mg. La Cmax se alcanza aproximadamente de 30 a 60 minutos después de administrar la dosis.

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 de su 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-oxoclopidogrel. 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 corresponden al metabolismo reducido. Los alelos CYP2C19*2 y CYP2C19*3 representan el 85% de los alelos de función reducida en blancos y el 99% en asiáticos. Otros alelos asociados con la ausencia o la reducción del metabolismo son CYP2C19*4, *5, *6, *7 y *8 y son menos frecuentes. Un paciente con metabolismo lento tendrá dos alelos de función reducida, como se define arriba. Las frecuencias publicadas para pacientes con genotipo de metabolismo reducido de CYP2C19 son aproximadamente del 2% para la población blanca, del 4% para la población negra y del 14% para la población china. Hay análisis disponibles para determinar pacientes con genotipo CYP2C19.

Un estudio cruzado en 40 sujetos sanos, 10 sujetos por cada uno de los cuatro grupos metabolizadores de CYP2C19 (ultrarrápidos, rápidos, intermedios y lentos), evaluó las respuestas farmacocinéticas y antiagregantes con dosis de 300 mg seguida de 75 mg/día y 600 mg seguida de 150 mg/día cada uno, para un total de 5 días (estado estacionario). No se observaron diferencias significativas en la exposición al metabolito activo y en la inhibición media de la agregación plaquetaria (IAP) entre sujetos metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e intermedios. En los metabolizadores lentos, la exposición al metabolito activo disminuyó en un 63-71% en comparación con los metabolizadores rápidos. Después del régimen de dosificación de 300 mg/75 mg, la respuesta antiagregante, en metabolizadores lentos con una media de IAP (5 μ M ADP), disminuyó en un 24 % (a las 24 horas) y en un 37% (en el día 5), en comparación con un 39% del IAP (a las 24 horas) y un 58% (en el día 5) en los metabolizadores rápidos y un 37% (a las 24 horas) y un 60% (en el día 5) en los metabolizadores intermedios. Cuando los metabolizadores lentos recibieron el régimen de dosificación 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 del 32% (a las 24 horas) y del 61% (en el día 5), valores mayores que en los metabolizadores lentos que recibieron el régimen de 300 mg/75 mg y fueron similares a los otros grupos metabolizadores de CYP2C19 tras recibir el régimen de 300 mg/75 mg. No se ha establecido un régimen de dosificación adecuado para esta población de pacientes en estudios clínicos.

De acuerdo con los resultados anteriores, en un meta-análisis que incluye 6 estudios en los que participan 335 sujetos tratados con clopidogrel en estado estacionario, se ha demostrado que la exposición al metabolito activo se redujo en un 28% en los metabolizadores intermedios y un 72% en los metabolizadores lentos, mientras que la inhibición de la agregación plaquetaria (5 μ M ADP) se redujo con diferencias en la IAP del 5,9% y 21,4%, respectivamente, en comparación con metabolizadores rápidos.

En los resultados en estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, no se ha demostrado la influencia del genotipo CYP2C19 en pacientes tratados con clopidogrel. Sin embargo se han realizado un número de análisis retrospectivos, así como una serie de estudios publicados de cohortes, para evaluar este efecto en pacientes tratados con clopidogrel, para los cuales hay resultados de genotipado: CURE (n = 2,721), CHARISMA (n = 2,428), CLARITY-TIMI 28 (n = 227), TRITON-TIMI 38 (n = 1,477) y ACTIVE-A (n = 601).

El grupo combinado de pacientes con estado metabolizador intermedio y lento, en TRITON-TIMI 38 y en 3 de los estudios de cohortes (Collet, Sibbing, Giusti), presentaron una mayor tasa de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) o trombosis del stent en comparación con los metabolizadores rápidos.

Se observó una mayor tasa de eventos en CHARISMA y en un estudio de cohortes (Simon), en metabolizadores lentos en comparación con metabolizadores rápidos.

No se observó un aumento de la tasa de eventos basado en el estado metabolizador en CURE, CLARITY, ACTIVE-A y en un estudio de cohortes (Trenk).

Ninguno de estos análisis fue de tamaño adecuado para detectar diferencias en los resultados en los 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 sangrado 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/día de clopidogrel durante 10 días 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 sangrado fue similar en ambos grupos.

Raza

La prevalencia de los alelos CYP2C19 que dan lugar a metabolismos lentos e intermedios del CYP2C19 varían en función de la raza/etnia (ver farmacogenética). En la literatura, son limitados los datos sobre poblaciones asiáticas que están disponibles para valorar la implicación clínica del genotipo del CYP sobre la respuesta de eventos clínicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Macrogol 6000

Celulosa microcristalina

Crospovidona
Aceite de ricino hidrogenado

Recubrimiento:

Etilcelulosa (E462)
Macrogol 6000
Dióxido de titanio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película se envasan en blísteres aluminio/aluminio dentro ed una caja de cartón.

Tamaños de envases:

50x1, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 y 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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor, nº 4
28023 (Aravaca) Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: 03 /mayo/ 2011

Fecha de la última renovación: 23/12/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 20197